Synthesen von Tryptophan-Homologen und Versuche zur Synthese von Indolyl-erythrit

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Karl-Heinz Weiler
aus Stuttgart

1963

7558

Synthesen von Tryptophan-Homologen und Versuche zur Synthese von Indolyl-erythrit

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Karl-Heinz Weiler
aus Stuttgart

1963

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Juli 1963

D e k a n : Prof. Dr. G. Möllenstedt
1. Berichterstatter : Prof. Dr. H. Hellmann
2. Berichterstatter : Prof. Dr. E. Bayer

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Dozenten Dr.F. L i n g e n s im Arbeitskreis von Herrn Prof.Dr.H. H e l l m a n n am Chemischen Institut der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen durchgeführt.

Herrn Dozenten Dr.F.Lingens danke ich sehr herzlich für die grosszügige Förderung und persönliche Anteilnahme, die er der vorliegenden Arbeit zuteil werden liess. Ebenso herzlich danke ich Herrn Prof.Dr.H.Hellmann für die Überlassung eines Arbeitsplatzes.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547602_0023

Inhaltsverzeichnis

Seite

Einleitung 13

I. Biochemische Begründung des ersten Teils der Arbeit 14

A. Synthese des DL-Dihomo-tryptophans 15
a) Synthese über Homo-tryptophylbromid 15
b) Synthese über Homo-tryptophyltosylat 18

B. Die Synthesen der äthylsubstituierten DL-Tryptophane 19
1. Synthese des DL-5-Äthyl-tryptophans 19
2. Synthese des DL-7-Äthyl-tryptophans 19
3. Versuche zur Synthese von DL-4- und von DL-6-Äthyl-tryptophan 21
Tabelle der Hemmwirkung verschiedener Tryptophane . 24

II. Biochemische Begründung des zweiten Teils der Arbeit 25

A. Nacharbeitung von Versuchen zur Anlagerung von Formaldehyd an ω-Hydroxy-acetophenon 29

B. Versuche zur Synthese des Indolyl-(3)-erythrit, ausgehend von 3-Chloracetyl-indol 31
Kondensation von 3-Chloracetyl-indol mit Natrium-malonsäurediäthylester zum 2-Carbäthoxy-4-keto-4-(indolyl-(3))-buttersäureäthylester 32

C. Versuche zur Synthese von Indolyl-(3)-erythrit, ausgehend von Indolyl-(3)-glyoxylchlorid 33
Kondensation von Indolyl-(3)-glyoxylchlorid mit Natrium-malonsäurediäthylester 34
Nachweis der Existenz von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäurediäthylester durch Ketospaltung zu 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan 36

Seite

D. 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan als Ausgangsmaterial einer versuchten Synthese des Indolyl-(3)-erythrit 37
Synthese von 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan . . 38
1. Durch Ketospaltung des Diäthylesters der (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäure 38
2. Synthese durch Ketospaltung des Di-t-butylesters der (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäure . . 40
3. Synthese über das Diazoketon aus Indolyl-(3)-glyoxylchlorid und Diazomethan, 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3-diazo-propan 42
a) Versuch der Synthese durch Hydrolyse von 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3-triphenylphosphazino-propan und gleichzeitige modifizierte Wolff-Kishner-Reduktion des intermediär entstehenden Hydrazons 43
b) Synthese durch Umsetzung des 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3-diazo-propans mit Jodwasserstoffsäure 44

E. Versuche zur Darstellung einer Mannich-Base aus 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan 45

F. Neue Aspekte der Tryptophan-Biosynthese in Hefen . 51

G. Weitere Versuche im Zusammenhang mit der Synthese von Indolyl-(3)-erythrit 53
1. Darstellung von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-diazoessigester 53
2. Versuch zur Darstellung des (Indolyl-(3)-glyoxyl)-benzyloxy-essigesters 53
3. Diskussion der Synthesemöglichkeiten von Indolyl-(3)-erythrit, ausgehend von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-diazoessigester 55

H. Diskussion weiterer Möglichkeiten zur Synthese von Indolyl-(3)-erythrit 56

Seite

Experimenteller Teil 61

Synthese des DL-Dihomo-tryptophans 61
Homo-tryptophol 61
Homo-tryptophylbromid 62
(Indolyl-(3)-propyl)-acetamido-malonsäuredimethyl-
ester nach der Bromid-Methode 62
Homo-tryptophyltosylat 63
(Indolyl-(3)-propyl)-acetamido-malonsäuredimethyl-
ester nach der Tosylat-Methode 63
(Indolyl-(3)-propyl)-acetamido-malonsäure 64
DL-N-Acetyl-dihomo-tryptophan 64
DL-Dihomo-tryptophan 65
5-Äthyl-tryptophan 65
γ,γ-Dicarbomethoxy-γ-acetamido-butyraldehyd 65
p-Äthyl-phenylhydrazon des γ,γ-Dicarbomethoxy- -
acetamido-butyraldehyds 66
(5-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäuredimethylester . 66
(5-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäure 67
DL-N-Acetyl-5-äthyl-tryptophan 67
DL-5-Äthyl-tryptophan 68
DL-7-Äthyl-tryptophan 68
o-Äthyl-phenylhydrazon des γ,γ-Dicarbomethoxy-γ-
acetamido-butyraldehyds 68
(7-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäuredimethylester
nach der Schwefelsäure-Methode 70
(7-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäuredimethylester
nach der Sulfosalizylsäure-Methode 70
(7-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäure 71
DL-N-Acetyl-7-äthyl-tryptophan 71
DL-7-Äthyl-tryptophan 71
m-Äthyl-phenylhydrazin 72
m-Äthyl-phenylhydrazon des , -Dicarbomethoxy- -
acetamido-butyraldehyds 73
Indolcyclisierung des m-Äthyl-phenylhydrazons des
γ,γ-Dicarbomethoxy-γ-acetamido-butyraldehyds 74
Versuch zur Anlagerung von Formaldehyd an ω-Hydroxy-
acetophenon 75

Seite

2-Carbäthoxy-4-keto-4-(indolyl-(3))-buttersäure-äthylester 76
Versuche zur Darstellung von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäurediäthylester 76
a) In Dioxan 76
b) In Tetrahydrofuran 77
α) Aufarbeitung über das Enolat 77
ß) Aufarbeitung unter Vermeidung von Wasser . . . 78
Nachweis der Existenz von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäurediäthylester durch Ketospaltung des rohen Kondensationsprodukts zu 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan 78
Versuch zur Ermittlung optimaler Reaktionsbedingungen für die Ketospaltung rohen (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäurediäthylesters zu 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan 79
Ketospaltung rohen (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäurediäthylesters unter optimalen Bedingungen 80
Ketospaltung rohen (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäure-di-t-butylesters 81
a) Malonsäure-di-t-butylester 81
b) Ketospaltung in benzolischer Lösung mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator 81
c) Ketospaltung in Eisessig unter Zusatz von Acetanhydrid mit konz. Schwefelsäure als Katalysator . . 82
α) Bei 90° 82
ß) Bei 130° in grösserer Verdünnung und mit erhöhtem Katalysatorzusatz 83
δ) Bei 110° in konzentrierterer Lösung mit vermindertem Katalysatorzusatz 84
Darstellung von 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3-triphenylphosphazino-propan 85
Versuch zur Hydrolyse und gleichzeitigen modifizierten Wolff-Kishner-Reduktion von 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3-triphenylphosphazino-propan zu 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan 85

Seite

1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan durch Umsetzung von 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3-diazo-propan mit Jodwasserstoffsäure 86
2-(Indolyl-(3))-3-methyl-chinoxalin 86
Versuche zur Darstellung einer Mannich-Base aus 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan 87
a) In siedendem Äthanol mit Paraformaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid als Reaktionspartnern . . . 87
α) Bei 12-stündiger Reaktionsdauer 87
ß) Bei 3,5-stündiger Reaktionsdauer 88
γ) Bei 2,5-stündiger Reaktionsdauer 88
b) In Äthanol mit monomerem Formaldehyd und freiem Dimethylamin als Reaktionspartnern bei 45° 88
bα) Nachweis eliminierbaren Amins in dem Kondensationsprodukt aus Versuch b) 89
c) In Äthanol mit monomerem Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid als Reaktionspartnern in Gegenwart katalytischer Mengen von Schwefelsäure bei 50° 90
d) In Eisessig mit monomerem Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid als Reaktionspartnern bei 45° 90
Versuch zur Isolierung von Sekundärprodukten aus der Aminomethylierungsreaktion 91
(Indolyl-(3)-glyoxyl)-diazoessigester 91
Versuch zur Darstellung von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-benzyloxy-essigester 92

Zusammenfassung 95

Literaturverzeichnis 96

Einleitung

Die vorliegende Arbeit steht im Rahmen von Untersuchungen der Biosynthese des Tryptophans in Mikroorganismen. Sie gliedert sich in zwei Teile.

Der erste Teil hat die Synthesen von DL-Dihomo-tryptophan, DL-5-Äthyl-tryptophan und DL-7-Äthyl-tryptophan sowie Versuche zur Synthese von DL-4- und von DL-6-Äthyl-tryptophan zum Inhalt.

Der zweite Teil umfasst Versuche zur Synthese des Indolyl-(3)-erythrit, der als Vergleichssubstanz zur Identifizierung eines bisher unbekannten Zwischenstoffes der Tryptophan-Biosynthese bei Saccharomyces cerevisiae dienen sollte.

I. Biochemische Begründung des ersten Teils der Arbeit

Den Anstoss für die Synthese der abgewandelten Tryptophane gaben Beobachtungen, die von Lingens, Burkhardt, Hellmann und Kaudewitz bei Untersuchungen der Tryptophan-Biosynthese an Salmonella typhimurium und Escherichia coli gemacht wurden(1). Wie zahlreiche andere Stoffwechselprodukte, übt auch das L-Tryptophan auf seine eigene Erzeugung in Mikroorganismen einen Einfluss aus, und zwar derart, dass überschüssig in der Zelle vorhandenes L-Tryptophan ein Ferment blockiert, das am Anfang der Tryptophan-Synthesekette liegt. Dies hat zur Folge, dass kein weiteres L-Tryptophan in der Zelle erzeugt werden kann. Die regulatorische Bedeutung dieses Mechanismus' liegt auf der Hand.

Manifest werden diese Zusammenhänge - für Tryptophan - bei der Untersuchung von sogenannten Tryptophan-Mangelmutanten. Dies sind Organismen, die infolge eines genetischen Blocks nicht mehr in der Lage sind, L-Tryptophan zu synthetisieren. Statt dessen häuft sich in ihrem Stoffwechsel dasjenige Glied der Tryptophan-Synthesekette an, für dessen Weiterverarbeitung das notwendige Ferment von der Zelle nicht mehr erzeugt wird. Die betreffende Vorstufe des Tryptophans wird dann von der Zelle direkt oder in veränderter Form als Stoffwechselschlacke in das umgebende Medium abgeschieden und ist dort der Untersuchung zugänglich.

Die Existenz des oben erwähnten Hemm-Mechanismus' zeigt sich bei einer Tryptophan-Mangelmutante in der Weise, dass sie ein Akkumulat nur dann liefert, wenn sie mit dem für ihr Wachstum unbedingt erforderlichen L-Tryptophan nur sehr knapp gefüttert wird, während mit steigenden Konzentrationen von L-Tryptophan im Nährmedium die Menge des Akkumulats kleiner wird, bis dieses schliesslich ganz ausbleibt(1).

Darüber hinaus fanden Lingens et al. bei ihrer Untersuchung, dass nicht nur L-Tryptophan den eben besprochenen Hemmeffekt auslöst, sondern dass auch das zellfremde D-Tryptophan dazu in der Lage ist. Ausgehend von diesem Befund wurde es inter-

essant zu prüfen, wie weit das Tryptophanmolekül verändert werden kann, ohne den hemmenden Einfluss auf die eigene Biosynthese zu verlieren. Umgekehrt lässt sich aus entsprechenden Beobachtungen Aufschluss darüber gewinnen, welche Strukturelemente zur Auslösung des Hemmeffekts notwendig sind, was wiederum für die Aufklärung des zugehörigen Mechanismus' unbedingt erforderlich ist.

Für eine Reihe bekannter, dem L-Tryptophan strukturverwandter Verbindungen, ist diese Beziehung zur Biosynthese des Tryptophans bereits untersucht(2). Darüber hinaus sollten auch das DL-Dihomo-tryptophan und die in 4-, 5-, 6- und 7-Stellung äthylsubstituierten DL-Tryptophane auf ihre Wirksamkeit geprüft werden. Ihre Darstellung ist Gegenstand des ersten Teils der vorliegenden Arbeit.

A. Synthese des DL-Dihomo-tryptophans

Bei der Wahl eines Synthesewegs für diese Verbindung lag es nahe, als einen der Bausteine Acetamido-malonester zu verwenden, da er Alkylierungen leicht zugänglich ist und durch Verseifung und Decarboxylierung glatt in eine α-Aminosäure übergeht, wie dies die angestrebte Synthese erfordert. Durch Alkylierung mit einem n-Propylhalogenid liess sich das erforderliche C_5-Gerüst der Valeriansäure aufbauen. Wenn es ausserdem gelang, für die Alkylierung des Acetamido-malonesters ein Indolyl-(3)-substituiertes Propylhalogenid einzusetzen, waren die Voraussetzungen für die Synthese des DL-Dihomo-tryptophans erfüllt. In der Synthese wurden diese Vorstellungen verwirklicht.

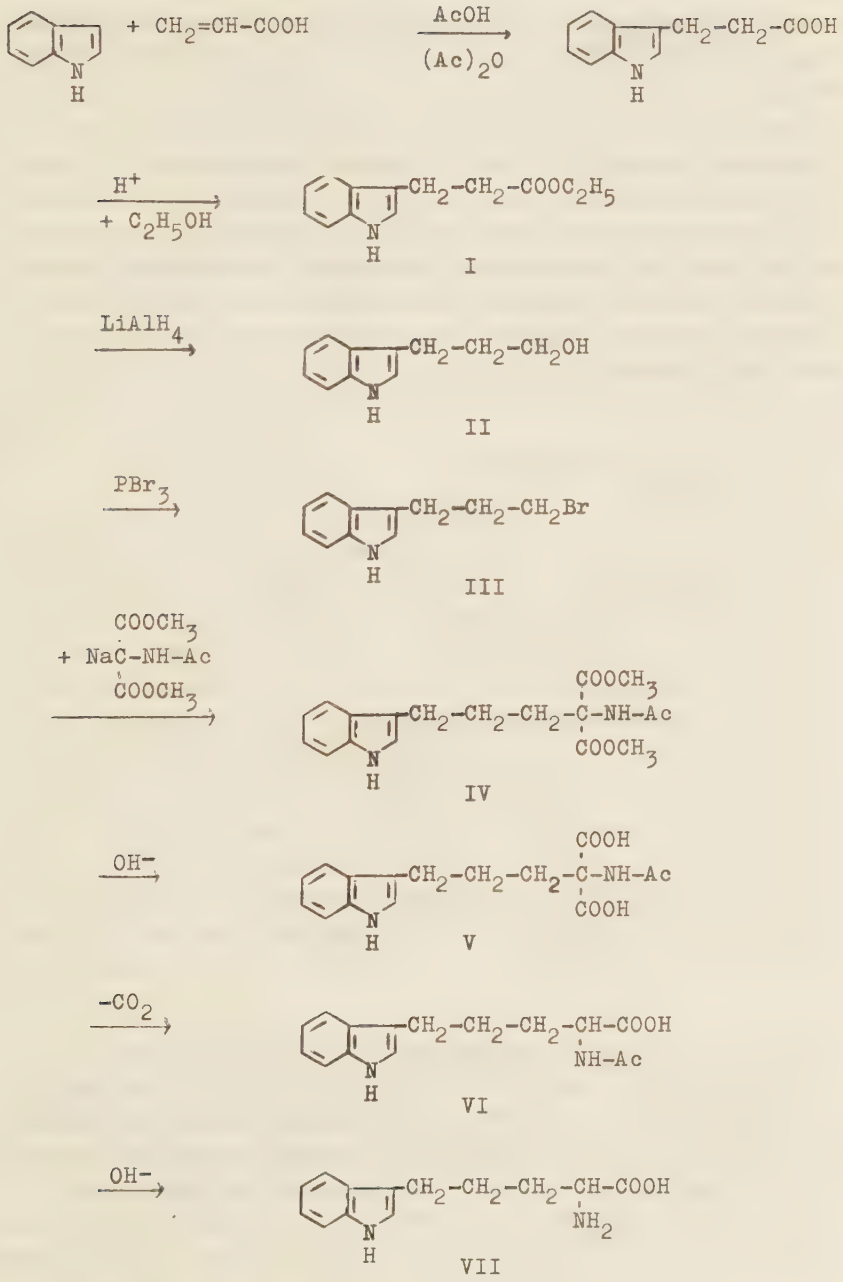
a) Synthese über Homo-tryptophylbromid

Durch Reduktion des (Indolyl-(3))-propionsäure-äthylesters (I) (3) mit Lithiumaluminiumhydrid gelang mit guter Ausbeute die Darstellung des Homo-tryptophols (Indolyl-(3)-propanol) (II) (4). Im folgenden Reaktionsschritt wurde durch Umsetzung des Homo-tryptophols mit Phosphortribromid Homo-tryptophylbromid (III) dargestellt.

Diese Umwandlung des Homo-tryptophols in das zugehörige Bromid erwies sich als schwierig. Nach der Einwirkung von Phosphortribromid auf das Homo-tryptophol in absolutem Äther wurde stets nur ein Öl isoliert, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Ergänzende Versuche mit Thionylbromid und solche mit Thionylchlorid führten ebenfalls nur zu öligen Produkten.

Die Vermutung lag nahe, dass bei der Reaktion freiwerdender Bromwasserstoff bzw. Chlorwasserstoff Nebenreaktionen am säureempfindlichen Indolteil der Verbindung auslöste, die zur Verunreinigung des Rohprodukts führten und dessen Kristallisation verhinderten. (Es muss in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, dass für die Aufarbeitung des Homo-tryptophylbromids nur sehr milde Methoden in Frage kamen. So konnten beispielsweise Destillation oder die sonst bei der Darstellung von Alkylhalogeniden übliche Extraktion nicht umgesetzten Alkohols mit konzentrierter Schwefelsäure nicht angewandt werden.) Um die Gegenwart freien Halogenwasserstoffs auszuschalten, wurden Halogenierungsversuche unter Zusatz von Pyridin als Protonenacceptor vorgenommen. Aber auch bei diesen Versuchen konnte kein kristallines Homo-tryptophylbromid isoliert werden.

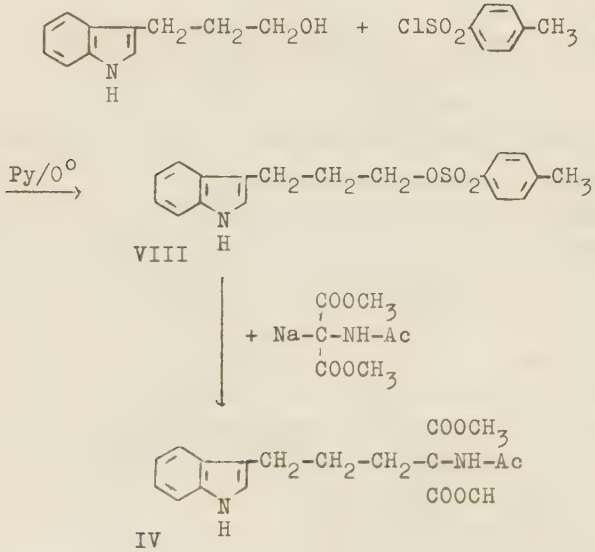
Für die Kondensation von Natrium-acetamido-malonsäuredimethylester mit Indolyl-(3)-propylbromid (III) wurde daher das Rohprodukt der Halogenierungsreaktion eingesetzt. Die Ausbeuten an 2-Acetamido-2-carbomethoxy-5-(indolyl-(3))-valeriansäureäthylester (IV) waren mit knapp 10 %, bezogen auf Homo-tryptophol, sehr schlecht. Mit durchweg guten Ausbeuten wurde in den folgenden Syntheseschritten zunächst durch alkalische Verseifung die freie 2-Acetamido-2-carboxy-5-(indolyl-(3))-valeriansäure (V) dargestellt, diese durch Erhitzen in wässriger Lösung in DL-2-Acetamido-5-(indolyl-(3))-valeriansäure (VI) übergeführt und daraus schliesslich durch alkalische Desacetylierung DL-Dihomo-tryptophan (DL-2-Amino-5-(indolyl-(3))-valeriansäure) (VII) gewonnen.


+ CH2=CH-COOH
AcOH
(Ac)2O
CH2-CH2-COOH
H+
+ C2H5OH
CH2-CH2-COOC2H5
I
LiAlH4
CH2-CH2-CH2OH
II
PBr3
CH2-CH2-CH2Br
III
COOCH3
+ NaC-NH-Ac
COOCH3
CH2-CH2-CH2-C-NH-Ac
COOCH3
IV
OH-
COOH
CH2-CH2-CH2-C-NH-Ac
COOH
V
-CO2
CH2-CH2-CH2-CH-COOH
NH-Ac
VI
OH-
CH2-CH2-CH2-CH-COOH
NH2
VII

b) Synthese über Homo-tryptophyltosylat

Da die Darstellung des Homo-tryptophylbromids unbefriedigend verlief, wurde versucht, das Bromid in der Kondensation durch den p-Toluolsulfonylester zu ersetzen, der ebenso wie Alkylhalogenide auf Natrium-malonester alkylierend wirkt.

p-Toluolsulfonsäure-3-(indolyl-(3))-propylester (VIII) liess sich aus dem Alkohol und p-Toluolsulfonsäure in absolutem Pyridin mit brauchbarer Ausbeute (53 %) herstellen. Die Kondensation des Tosylats mit Natrium-acetamido-malonsäuredimethylester in absolutem Methanol zum 2-Acetamido-2-carbomethoxy-5-(indolyl-(3))-valeriansäuredimethylester (IV) verlief mit mässiger Ausbeute (22 %).



Obwohl die Methode praktisch keine besseren Ausbeuten lieferte als die Bromid-Methode - 11 % gegenüber 10 %, bezogen auf Homo-tryptophol - war sie insofern vorteilhafter, als in die Kondensationsreaktion gereinigte Substanzen eingesetzt werden konnten. Der übrige Teil der Synthese verlief in der schon beschriebenen Weise.

B. Die Synthesen der äthylsubstituierten DL-Tryptophane

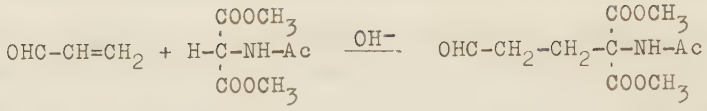
Bei der Synthese der äthylsubstituierten Tryptophane wurde eine Methode herangezogen, die Moe und Warner für die Synthese von DL-Tryptophan beschrieben hatten(5)(6). Im Prinzip handelt es sich um eine Abwandlung der Fischer'-schen Indolsynthese aus einem geeignet substituierten Phenylhydrazon des Aldehyds, der bei der Michael-Addition von Acrolein an Acetamido-malonsäuredimethylester entsteht. In der Acetamido-malonsäure-Gruppierung ist die angestrebte α-Aminosäure schon vorgebildet, während die Kohlenstoffkette von 5 C-Atomen beim Indolringschluss unmittelbar zum 2-Carbomethoxy-N-acetyl-äthyl-tryptophan-methylester führt, aus dem durch Hydrolyse und Decarboxylierung das freie Äthyl-tryptophan gewonnen werden kann.

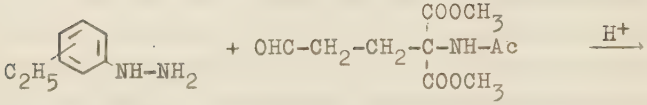
1. Synthese des DL-5-Äthyl-tryptophans

Ausgangsmaterial der Synthese war p-Äthyl-phenylhydrazin (X), das mit dem Michael-Addukt aus Acrolein und Acetamido-malonsäuredimethylester (4,4-Dicarbomethoxy-4-acetamido-butyraldehyd) (IX) in absolutem Benzol unter Säurekatalyse zum Hydrazon (XI) kondensiert wurde. Der Ringschluss des Hydrazons (XI) zum (5-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäuredimethylester (XII) erfolgte mit guter Ausbeute durch Kochen in verdünnter Schwefelsäure. Alkalische Verseifung dieser Verbindung lieferte in guter Ausbeute die freie (5-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäure (XIII), die ihrerseits durch Kochen in wässriger Lösung unter Abspaltung von Kohlendioxyd glatt in DL-N-Acetyl-5-äthyl-tryptophan (XIV) überging. Energische alkalische Desacetylierung dieser Verbindung führte zum DL-5-Äthyl-tryptophan (XV).

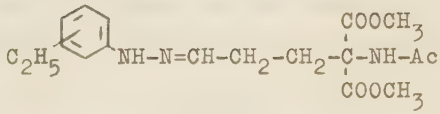
2. Synthese des DL-7-Äthyl-tryptophans

Die Synthese erfolgte analog derjenigen des 5-Äthyl-tryptophans. o-Äthyl-phenylhydrazin (XVI) wurde mit 4,4-Dicarbomethoxy-4-acetamido-butyraldehyd zu dem Hydrazon (XVII) kondensiert. Die Ausbeute an Hydrazon war in diesem Fall geringer als beim p-Isomeren (62 % gegenüber 84 %). Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass die Beständigkeit des o-Äthyl-phenylhydrazons ge-

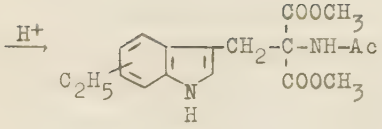




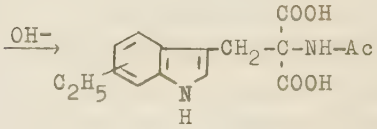
X = p-C_2H_5
XVI = o-C_2H_5
XXII = m-C_2H_5



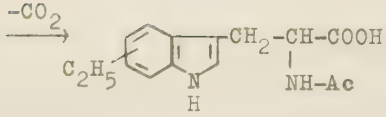
XI = p-C_2H_5
XVII = o-C_2H_5
XXIII = m-C_2H_5



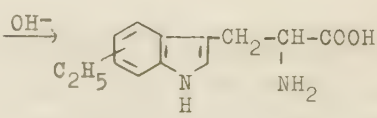
XII = 5-C_2H_5
XVIII = 7-C_2H_5
XXIV = 4-u.6-C_2H_5



XIII = 5-C_2H_5
XIX = 7-C_2H_5



XIV = 5-C_2H_5
XX = 7-C_2H_5



XV = 5-C_2H_5
XXI = 7-C_2H_5

ringer ist als diejenige des p-Isomeren. Gleichzeitig bildet das o-Isomere langsamer Kristalle. Beide Eigenschaften wirken so zusammen, dass die Ausbeute an kristallinem Material sinkt, während ein öliger Anteil aus Zersetzungsprodukt und darin festgehaltenem Hydrazon grösser ausfällt. Die geringe Beständigkeit des o-Äthyl-phenylhydrazons zeigt sich darin, dass sich selbst analysenreine Proben der Substanz im Laufe einiger Wochen unter Bildung einer roten Schmiere zersetzen.

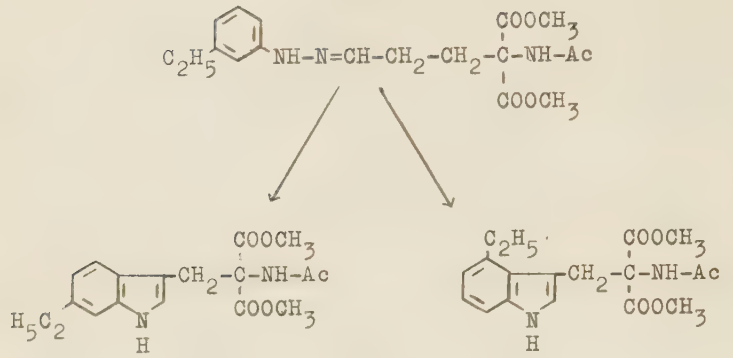
Die nachfolgende Cyclisierung zum (7-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäuredimethylester (XVIII) durch Kochen in verdünnter Schwefelsäure verlief mit brauchbarer Ausbeute (57 %). In einem Falle wurde die von Suvorov, Morozovskaya und Sorokina (7) empfohlene Sulfosalizylsäure als Katalysator für die Indolcyclisierung verwendet. Die Ausbeute der Ringschlussreaktion konnte dadurch jedoch nicht gesteigert werden.

Die folgenden Reaktionsschritte verliefen wie bei der Synthese des DL-5-Äthyl-tryptophans glatt und mit guten Ausbeuten. Sie führten von der (7-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäure (XIX) über DL-N-Acetyl-7-äthyl-tryptophan (XX) zum DL-7-Äthyl-tryptophan (XXI).

3. Versuche zur Synthese von DL-4- und DL-6-Äthyl-tryptophan

Führt man die Indolcyclisierung mit einem in 3-Stellung substituierten Phenylhydrazon durch, so sind zwei isomere Indolderivate zu erwarten, da der Ringschluss des fünfgliedrigen Heterocyclus sowohl zum C-Atom 2 als auch zum C-Atom 6 des Benzolrings erfolgen kann. Im ersten Fall steht der Substituent in der 4-Stellung des Indols, im zweiten Fall entsteht ein 6-substituiertes Indol.

Bei dem Versuch, DL-4- und DL-6-Äthyl-tryptophan darzustellen, musste zuerst das bisher nicht beschriebene 3-Äthyl-phenylhydrazin (XXII) dargestellt werden. Dies geschah durch Reduktion von 3-Äthyl-phenyl-diazoniumchlorid mit Natriumsulfit(8). Mit brauchbarer Ausbeute (68 %) wurde m-Äthyl-phenylhydrazin mit 4,4-Dicarbomethoxy-4-acetamido-butyraldehyd zu dem Hydrazon (XXIII) kondensiert.



Der Anteil des Hydrazons im ungereinigten Rohprodukt muss wesentlich höher liegen, da sich das rohe, ölige Hydrazon mit einer Ausbeute von 80 Prozent in das Indolderivat überführen lässt, wenn es in frischem Zustand der Fischer'-schen Indolsynthese unterworfen wird. (Vergleichsweise lieferte kristallin eingesetztes Hydrazon eine Ausbeute von 85 Prozent an Indolderivat.) Der verhältnismässig hohe Substanzverlust bei der Isolierung des Hydrazons erklärt sich zum Teil dadurch, dass sich während der langsam verlaufenden Kristallisation ein Teil der Substanz zersetzt und dadurch verloren geht, zum andern dadurch, dass die Zersetzungsprodukte das Lösungsvermögen der öligen Verunreinigungen für das Hydrazon erhöhen, wie dies auch bei dem 7-Äthyl-Isomeren beobachtet wurde. Durch Cyclisierung des Hydrazons (XXIII) wurde in guter Ausbeute das erwartete Isomerengemisch von (4- und (6-Äthyl-skatyl)-acetamidomalonsäuredimethylester erhalten (XXIV).

Die Trennung des Isomerengemisches wurde zunächst auf dem Wege der fraktionierten Kristallisation versucht. Diese Methode versagte jedoch. Die einzelnen Fraktionen, die dabei gewonnen wurden, zeigten in völlig unsystematischer Folge Schmelzintervalle von 40-60° im Bereich zwischen 90° und 200°. Versuche, einzelne dieser Fraktionen weiter aufzuspalten, blieben ohne Erfolg.

In anderen Versuchen wurde das Isomerengemisch der Papierchromatographie unterworfen. Dabei wurde eine Reihe von Laufmitteln erprobt, ohne dass die Trennung gelang. Ebenso verliefen dünnschichtchromatographische Versuche an Aluminiumoxyd sowie an Kieselgur und Kieselgel negativ, die in der Absicht unternommen wurden, die Trennung der Isomeren im Mikromaßstab zu erreichen. Zur Kontrolle der chromatographischen Versuche wurden gleichzeitig mit dem neuen Isomerengemisch die analogen methyl-substituierten Verbindungen eingesetzt. Im Maßstab von Vorversuchen wurden ausserdem die Gemische der DL-4- und DL-6-Äthyl-N-acetyl-tryptophane und der DL-4- und DL-6-Äthyl-N-acetyl-tryptophan-methylester dargestellt und gemeinsam mit Einzelproben und Gemischen der isomeren bzw. analogen DL-5-Äthyl- sowie DL-4- und DL-6-Methylverbindungen papierchromatographiert. Aber bei keinem dieser Gemische gelang die Trennung. Das Gemisch der Methylester von DL-4- und von DL-6-Äthyl-N-acetyl-tryptophan liess sich auch nicht zur Kristallisation bringen. Es stand für diese Versuche nur als Öl zur Verfügung.

In weiteren Versuchen wurde das Isomerengemisch von DL-(4- und DL-(6-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäuredimethylester dem Zonenschmelzverfahren unterworfen. Das Verfahren versagte jedoch in dem speziellen Fall deswegen, weil die Schmelze des Isomerengemisches glasartig erstarrte.+)

Schliesslich wurde noch versucht, die Trennung der isomeren (4- und (6-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonester auf gaschromatographischem Wege zu erreichen. Es zeigte sich jedoch, dass die Substanz bei den hierfür notwendigen Temperaturen Zersetzung erlitt.++)

+) Freundlicherweise erbot sich Doz.Dr.Schildknecht, in seinem Institut zusätzliche Trennungsversuche durchzuführen. Dr.Schildknecht sieht in der hohen Viskosität der Schmelze ein Hindernis für die Entmischung, was zum Versagen der Methode führen muss. Herrn Doz.Dr.Schildknecht sei für sein Entgegenkommen an dieser Stelle herzlich gedankt.

++) Herrn Prof.Dr.Bayer sei hier für die Durchführung gaschromatographischer Versuche herzlich gedankt.

Bei diesem Stand der Dinge wurde darauf verzichtet, die hier versuchte Synthese von DL-4- und von DL-6-Äthyl-tryptophan weiter zu betreiben. Für künftige Versuche scheint es ratsam, zunächst die bisher unbekannten 4-Äthyl-indol und 6-Äthyl-indol darzustellen und die Synthesen der zugehörigen Tryptophane getrennt durchzuführen.

Die folgende Tabelle zeigt, in welchem Mass die Biosynthese von L-Tryptophan in Salmonella typhimurium durch DL-Dihomo-tryptophan, DL-5-Äthyl-tryptophan und DL-7-Äthyl-tryptophan gehemmt wird(9). Zum Vergleich ist der Hemmeffekt von D-Tryptophan ebenfalls angegeben+).

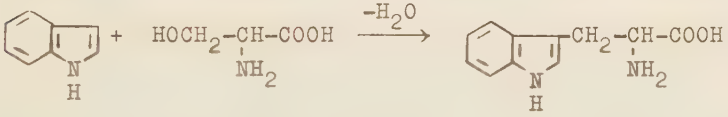
Substanz	Konzentration γ/ml	Hemmwirkung %
D-Tryptophan	1	35
DL-Dihomo-tryptophan	1	10
DL-5-Äthyl-tryptophan	1	90
DL-7-Äthyl-tryptophan	20	30

+) Die Werte für DL-7-Äthyl-tryptophan hat freundlicherweise Fräulein H.Kraus zur Verfügung gestellt.

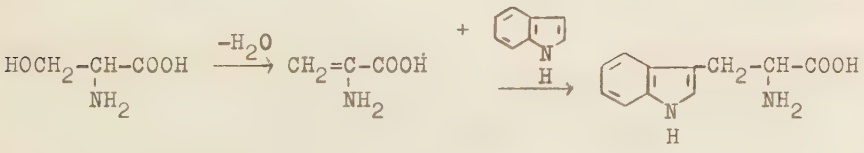
II. Biochemische Begründung des zweiten Teils der Arbeit

Der zweite Teil der Arbeit umfasst Versuche zur Synthese des Indolyl-(3)-erythrit. Den Anstoss dazu gaben Untersuchungen der Tryptophan-Biosynthese. Zum Verständnis seien zunächst die Zusammenhänge erläutert.

1941 konnte Fildes(10)(11) zeigen, dass gewisse Tryptophan-Mangelmutanten von Salmonella und Corynebakterium für ihr Wachstum anstelle von Tryptophan Indol verwenden können, und Snell(12) beobachtete 1943 bei Lactobacillus arabinosus, daß sowohl Indol als auch Anthranilsäure im Wachstumsversuch Tryptophan ersetzen können. Im gleichen Jahr entdeckten Tatum, Bonner und Beadle(13)(14) Anthranilsäure und Indol im Zuchtmedium von Neurospora-crassa-Mutanten. Die Vermutung von Tatum und Bonner(14), dass Tryptophan durch Kondensation aus Indol und Serin entstehe, wurde durch die Entdeckung des zugehörigen Ferments, der Tryptophansynthetase, bestätigt(15), die Yanofsky(16) anreichern und reinigen konnte.



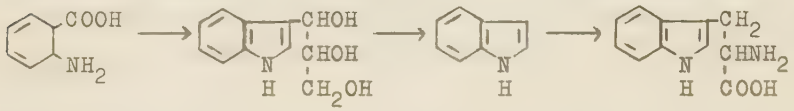
Mit Hilfe der Tryptophansynthetase und isotopenmarkiertem Serin konnten Tatum und Shemin dann beweisen(17), dass der Zusammenlagerung von Indol und der C_3-α-Aminosäure eine intramolekulare Wasserabspaltung am Serin vorausgeht, und die Bildung von Tryptophan daher als Addition von α-Amino-acrylsäure an Indol zu verstehen ist.



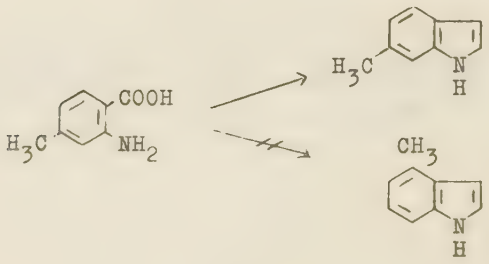
Hier interessieren diejenigen Syntheseschritte näher, die von der Anthranilsäure zum Indol führen.

1957 isolierten Lingens, Burkhardt, Hellmann und Kaudewitz(18) aus dem Zuchtmedium einer Salmonella-typhimurium-Mutante eine Substanz, die zuvor schon bei einer Escherichia-coli-Mutante gefunden worden, aber nach ihrer Struktur unbekannt geblieben war(19). Durch Abbau zu Indol-3-aldehyd und endgültig mit Hilfe einer synthetisierten Vergleichssubstanz(20) identifizierten Lingens et al. die Substanz als Indolyl-(3)-glycerin. Ergänzt und bestätigt wurden diese Befunde durch Yanofsky(21), der aus Escherichia coli ein Fermentpräparat erhielt, das die Bildung von Indolyl-(3)-glycerinphosphat aus Anthranilsäure und 5-Phospho-ribosyl-1-pyrophosphat katalysiert.

Damit ergab sich folgende Synthesekette:



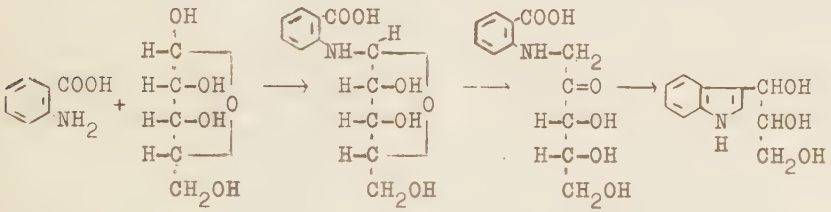
Yanofsky zeigte ausserdem in Fütterungsversuchen mit C-1- und C-2-markierten Ribose und Glucose, dass diese beiden C-Atome der Zuckermoleküle in den Stellungen 2 und 3 des Indols erscheinen(22). In anderen Fermentversuchen liess sich nachweisen, dass der Indol-Ringschluss des Anthranilsäure-Zuckerderivates ausschliesslich zum C-1 der Anthranilsäure erfolgt: 4-Methyl-anthranilsäure wird nur in 6-Methyl-indol umgewandelt, nicht aber in 4-Methyl-indol(23).



Da aus Anilin kein Indol gebildet wird(24), und da weiter C-2 und C-3 des Indols aus dem Zucker stammen, müssen Ringschluss und Decarboxylierung gekoppelte Reaktionen sein.

Mit Hilfe von ^{15}N-markierter Anthranilsäure wurde bewiesen, dass der Indol-Stickstoff aus der Anthranilsäure stammt(25).

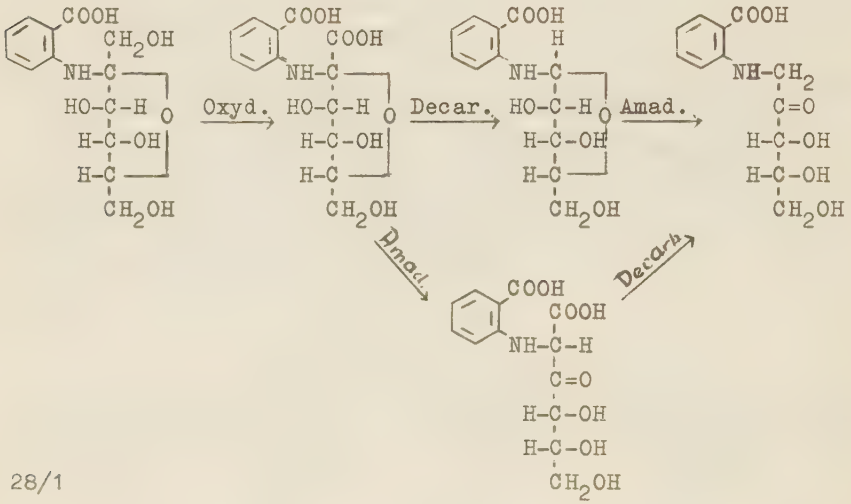
Als weiteres Glied der Synthesekette fanden Gibson, Doy und Segall(26) die Amadori-Verbindung 1-(o-Carboxy-phenylamino)--1-desoxy-ribulose bei Tryptophan-Mangelmutanten von Aerobacter aerogenes und Escherichia coli. Die Vorstufe dieser Amadori-Verbindung, N-(o-Carboxyphenyl)-ribosylamin, hatte Yanofsky(27) zuvor schon als Zwischenprodukt der Synthese gefordert, von der damit folgendes Teil-Bild entstand:



Der Nachweis von N-(o-Carboxyphenyl)-fruktosylamin im Nährmedium von Salmonella-typhimurium-Mutanten veranlassten Lingens, Hellmann und Hildinger(28) Reaktionswege zu diskutieren, die von dieser Amino-Hexose zu 1-(o-Carboxy-phenylamino)-1-desoxy-ribulose führen könnten. Neben einer Amadori-Umlagerung erfordert diese Umwandlung die Abspaltung eines Kohlenstoffatoms. Lingens et al. nahmen dafür die Oxydation des C-1 der Fruktose zur Carboxygruppe mit nachfolgender Decarboxylierung an und stellten die auf Seite 28 formulierten Reaktionsschritte zur Diskussion (Formelschema 1).

Es ist anzunehmen, dass die bisher gefassten Zwischenprodukte in der Zelle in phosphorylierter Form vorliegen. Phosphorylierte Substanzen können die Zellwand nur schwer oder gar nicht passieren und werden daher in entphosphorylierter Form an das Nährmedium abgegeben. Darauf weisen unter anderem die Erfahrungen mit Fermentversuchen hin. Lingens, Burkhardt,

Hellmann und Kaudewitz untersuchten diesen Zusammenhang für Indolyl-(3)-glycerin mit Hilfe von ^{32}P und bestätigten das eben Gesagte(18).

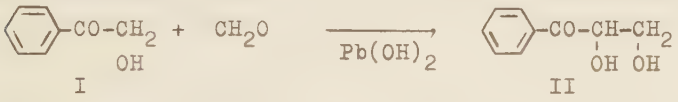


28/1

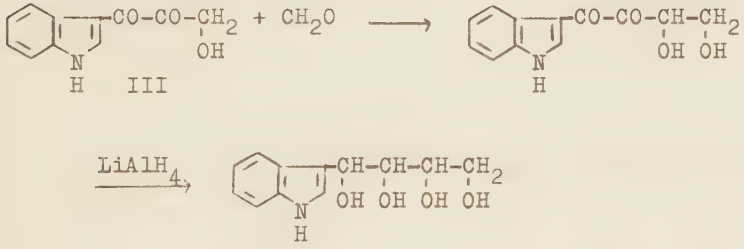
Unmittelbarer Anlass für die Versuche zur Synthese des Indolyl-(3)-erythrit war die Entdeckung von 1-(o-Carboxy-Phenylamino)-1-desoxy-fruktose bei einer Tryptophan-Mangelmutante von Saccharomyces cerevisiae durch Lingens, Hildinger und Hellmann (29) und bei einer Neurospora-crassa-Mutante durch Lingens und Kern(30). Lingens und Kern stützten darauf die Vermutung, dass die Biosynthese des Tryptophans in Hefen analog derjenigen in Enterobacteriaceen vor sich gehe, mit dem Unterschied, dass in Hefen an die Stelle von einem 1-Desoxy-ribulose-derivat der Anthranilsäure das entsprechende Derivat der 1-Desoxy-fruktose trete. Daraus ergab sich die Folgerung, dass - unter Annahme eines analog verlaufenden Indol-Ringschlusses - statt des Indolyl-(3)-glycerins als Zwischenprodukt Indolyl-(3)-erythrit zu erwarten sei(29). Es war daher wünschenswert, Indolyl-(3)-erythrit darzustellen und seine Eigenschaften zu studieren, um danach die Substanz als Akkumulat bei geeigneten Tryptophan-Mangelmutanten zu suchen.

A. Nacharbeitung von Versuchen zur Anlagerung von Formaldehyd an ω-Hydroxy-acetophenon

Der erste Plan zur Synthese von Indolyl-(3)-erythrit stützte sich auf eine Reaktion, die Krüger(73) gefunden hatte. Krüger gelang es, mit Bleihydroxyd als Katalysator, die Anlagerung von Formaldehyd an ω-Hydroxy-acetophenon (I) zu erreichen und so zu steuern, dass als Reaktionsprodukt 1,2-Dihydroxy-3-keto-3-phenyl-propan (II) isoliert werden konnte.



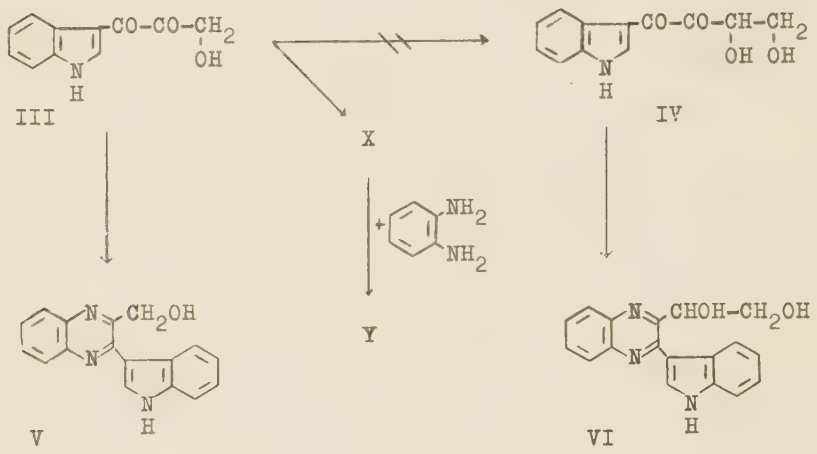
Im Verlauf der Arbeit wurden diese Versuche nachgearbeitet, um die Methode kennenzulernen und auf 2,3-Diketo-3-(indolyl-(3))-propanol (III) (43) anzuwenden. Dabei war an folgende Reaktionen gedacht:



In den eigenen Versuchen zur Anlagerung von Formaldehyd an ω-Hydroxy-acetophenon konnte zwar der erwartete Verbrauch an Formaldehyd festgestellt werden, im Gegensatz zu Krüger gelang es jedoch in keinem Fall, das Reaktionsprodukt zur Kristallisation zu bringen.

Unabhängig von eigenen Versuchen setzte Lingens(31) das ω-Hydroxy-keton 2,3-Diketo-3-(indolyl-(3))-propanol in Gegenwart katalytischer Mengen von Natriumhydroxyd in methanolischer Lösung mit Formaldehyd um. Es wurde ein öliges Produkt X isoliert, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Um ein kristallines Derivat zu erhalten, liess Lingens auf dieses abgewandelte Diketon X o-Phenylendiamin einwirken. Dabei wurde ein Chinoxalinderivat Y von unbekannter Struktur erhalten, das sich in Schmelzpunkt und Summenformel eindeutig von dem Chinoxalinderivat aus 2,3-Diketo-3-(indolyl-(3))-propanol unterschied, nach der Summenformel aber auch nicht das angestrebte Produkt VI sein konnte.

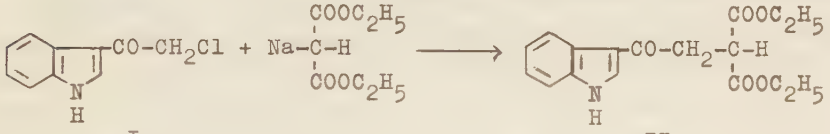


Analysenwerte		%C	%H	%N
III	ber.	65,02	4,46	6,89
V	ber.	74,16	4,76	15,26
VI	ber.	7o,8o	4,95	13,76
Y	gef.	76,06	4,96	16,39

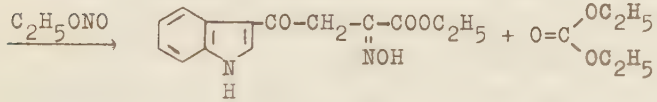
B. Versuche zur Synthese des Indolyl-(3)-erythrit, ausgehend von 3-Chloracetyl-indol

Nachdem die Anlagerung von Formaldehyd an das ω-Hydroxy-keton 2,3-Diketo-3-(indolyl-(3))-propanol nicht zum Ziel geführt hatte, wurde die Synthese des Indolyl-(3)-erythrit ausgehend vom 3-Chloracetyl-indol versucht.

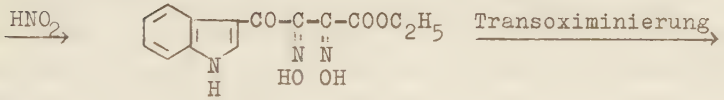
Der Syntheseplan sah die Kondensation von 3-Chloracetyl-indol (I) mit Natrium-malonsäurediäthylester zum 2-Carbäthoxy-4-keto-4-(indolyl-(3))-buttersäureäthylester (II) vor. Analog einer



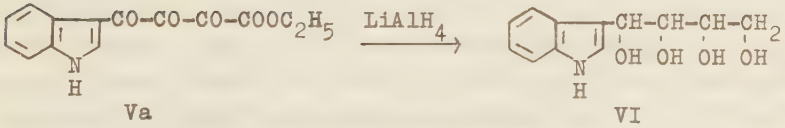
I II



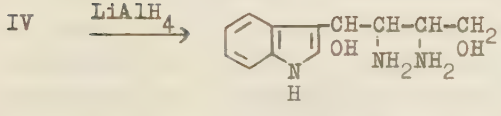
III



IV



Va VI



Vb

Methode, die Fischer und Weigert(32) zuerst auf alkylierte Malonester anwandten - vgl. auch (33),(34) und (35) - sollte II mit Äthylnitrit umgesetzt werden. Unter Nitrosierung und Abspaltung einer Carbäthoxygruppe als Diäthylcarbonat sollte daraus der α-Isonitrosoester III entstehen. In der folgenden Reaktionsstufe war die noch verbliebene Methylengruppe mit Nitrit ebenfalls in eine Isonitrosogruppe umzuwandeln. Der so entstandene Di-isonitrosoester (IV) ist identisch mit dem 2,3-Di-ketoxim des 2,3,4-Triketo-4-(indolyl-(3))-buttersäure-äthylesters (Va), der in einer Transoximinierungsreaktion auf schonende Weise freigesetzt werden sollte. Als letzter Reaktionsschritt war die Reduktion von Va mit Lithiumaluminium-hydrid zum Indolyl-(3)-erythrit (VI) vorgesehen.

Kondensation von 3-Chloracetyl-indol mit Natrium-malonsäurediäthylester zum 2-Carbäthoxy-4-keto-4-(indolyl-(3))-buttersäureäthylester

Die Kondensation von 3-Chloracetyl-indol(36) mit Natrium-malonsäurediäthylester wurde zunächst in absolutem Äthanol durchgeführt. Die Komponenten wurden im stöchiometrischen Verhältnis zusammengegeben und in absolut alkoholischer Lösung bei Siedetemperatur gehalten, bis eine Probe nach Zusatz von Wasser neutral reagierte, was nach drei Stunden der Fall war. Dabei entstand ein dunkles Reaktionsprodukt, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Daher wurde für weitere Kondensationsversuche absolutes Tetrahydrofuran als Lösungsmittel verwendet. Proben zeigten, dass die Reaktion in diesem Lösungsmittel schon nach 1,75 Stunden beendet war. Das Rohprodukt war viel heller als das aus alkoholischer Lösung erhaltene, bildete jedoch erst nach tagelangem Stehenlassen Kristalle, die sich unerwartet schwer von öligen Nebenprodukten reinigen liessen. Bei ausgedehnten Kristallisationsversuchen erwies sich das Kondensationsprodukt (II) in allen polaren Lösungsmitteln und in Benzol als sehr leicht löslich. Die einzige Methode, bei der die Reinigung in verlustreichen Operationen gelang, war die fraktionierte Fällung mit Wasser

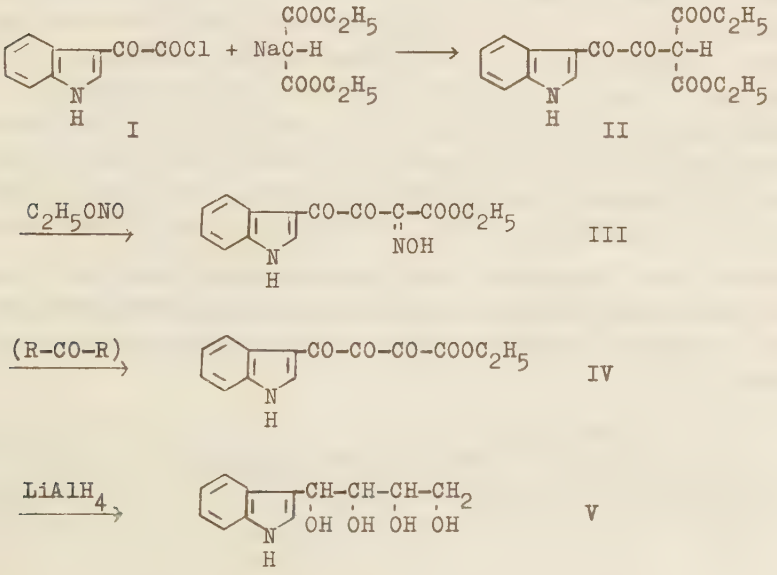
aus methanolischer Lösung, die neben vielen unreinen Fraktionen nur einen Bruchteil des Rohprodukts in reiner Form lieferte.

Da die Bereitstellung von 3-Chloracetyl-indol und die Reinigung von dessen Kondensationsprodukt mit Natrium-malonsäurediäthylester sehr aufwändig waren, wurden die Syntheseversuche mit 3-Chloracetyl-indol eingestellt zugunsten solcher, die von Indolyl-(3)-glyoxylchlorid ausgingen.

C. Versuche zur Synthese von Indolyl-(3)-erythrit, ausgehend von Indolyl-(3)-glyoxylchlorid

Indolyl-(3)-glyoxylchlorid(37) wurde als Ausgangsmaterial für weitere Versuche zur Synthese von Indolyl-(3)-erythrit gewählt, weil es als Säurechlorid sehr reaktionsfähig ist, und weil es ausserdem in der Seitenkette schon zwei Carbonylgruppen besitzt, die sich leicht in die geforderten Alkoholgruppen überführen lassen.

Für die Synthese bestand der Plan, Indolyl-(3)-glyoxylchlorid (I) mit Natrium-malonsäurediäthylester zum 2-Carbäthoxy-3,4-diketo-4-(indolyl-(3))-buttersäureäthylester (II) zu konden-

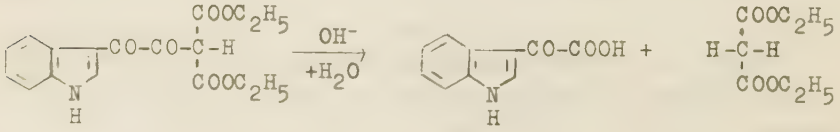


sieren. Dieser sollte mit Äthylnitrit umgesetzt werden und dabei unter Abspaltung von Diäthylcarbonat in den 2-Isonitroso-3,4-diketo-4-(indolyl-(3))-buttersäureäthylester (III) übergehen, der das 2-Ketoxim des entsprechenden Triketoesters darstellt. Es war weiter geplant, in einer Transoximinierungsreaktion daraus den 2,3,4-Triketo-4-(indolyl-(3))-buttersäureäthylester (IV) selbst freizusetzen und diese Verbindung abschliessend mit Lithiumaluminiumhydrid zum Indolyl-(3)-erythrit (V) zu reduzieren.

Kondensation von Indolyl-(3)-glyoxylchlorid mit Natrium-malonsäurediäthylester

Indolyl-(3)-glyoxylchlorid wurde unter verschiedenen Bedingungen mit Natrium-malonsäurediäthylester umgesetzt. Bei ersten Versuchen diente Dioxan als Lösungsmittel. Zu der Suspension des Natrium-malonesters in absolutem Dioxan wurde bei Raumtemperatur langsam das in Dioxan gelöste Säurechlorid gegeben. Bei diesen Versuchen konnte jedoch nur ein dunkles Öl als Rohprodukt isoliert werden. Später wurde die Kondensation bei 0° in absolutem Tetrahydrofuran durchgeführt, wobei das Rohprodukt partiell kristallin anfiel. Zur Reinigung wurde der rohe 2-Carbäthoxy-3,4-diketo-4-(indolyl-(3))-buttersäureäthylester und die nicht enolisierbaren Verunreinigungen mit Äther extrahiert. Nach dem Ansäuern konnte aus solchen Proben jedoch nur Indolyl-(3)-glyoxylsäure isoliert werden. Diese konnte aus nicht umgesetztem Indolyl-(3)-glyoxylchlorid entstanden sein. Aus Papierchromatogrammen war jedoch eindeutig zu entnehmen, dass das Rohprodukt ein Indolderivat enthielt, das nicht mit Indolyl-(3)-glyoxylchlorid identisch war.

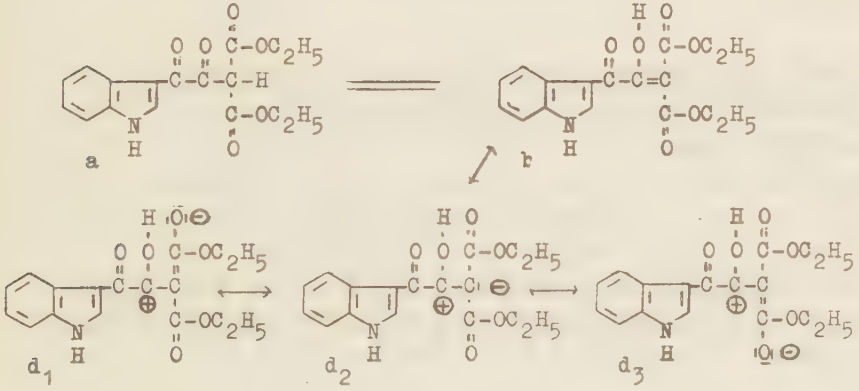
Es war daher anzunehmen, dass das Kondensationsprodukt unter der Einwirkung wässriger Sodalösung als ß-Dicarbonylverbindung nach dem Schema der sogen. Säurespaltung hydrolysiert wurde.



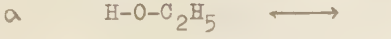
Um die Einwirkung von Wasser auf das Acylierungsprodukt auszuschliessen, wurde bei einem folgenden Versuch das Reaktionsgemisch vor der Aufarbeitung vorsichtig mit absolutalkoholischer Chlorwasserstofflösung neutralisiert und das Rohprodukt durch Abdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Bei Versuchen, dieses partiell kristalline Rohprodukt durch Umkristallisieren aus wasserfreien Lösungsmitteln zu reinigen, konnte nur aus Alkohol kristallines Material wiedergewonnen werden, das sich nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und nach dem papierchromatographischen Verhalten als Indolyl-(3)-glyoxyl-säureäthylester(75) erwies.

Der Verlauf der Versuche lässt vermuten, dass (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonester Alkoholyse erleidet, nach einem Mechanismus, der in ganz ähnlicher Weise auch für die hydrolytische Säurespaltung der Verbindung gelten dürfte.

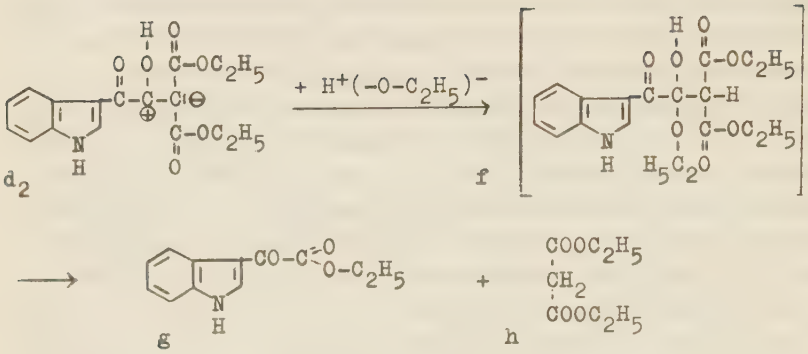
Enolisierter (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäurediäthylester kann u.a. durch folgende Grenzformeln umschrieben werden:



Alkohol greift vermutlich in seiner stark polarisierten Form ß



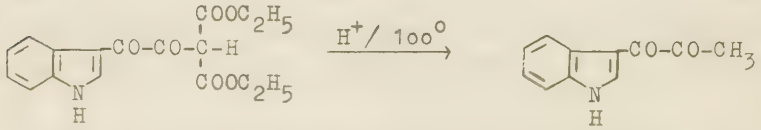
an dem ebenfalls polarisierten (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäurediäthylester (d) unter Bildung des Anlagerungsprodukfts f an, das instabil ist und in Indolyl-(3)-glyoxylsäureäthylester (g) und Malonsäurediäthylester (h) zerfällt.



Das Verhalten des (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonesters unter der Einwirkung von Alkohol, das sich in der Spaltung der ß,ß-Tricarbonylverbindung zeigt, nötigte zu dem Schluss, dass die geplante Umsetzung mit Äthylnitrit, die unter der Einwirkung von Natriumäthylat erfolgen müsste, zum gleichen ungünstigen Ergebnis führen werde. Daher wurde von diesem Syntheseweg abgesehen.

Nachweis der Existenz von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäurediäthylester durch Ketospaltung zu 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan

Ungeachtet der offensichtlich geringen Stabilität des (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäurediäthylesters wurde versucht, dessen Existenz durch die Umwandlung in 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan zu beweisen. Dazu wurde das rohe Acylierungsprodukt den Bedingungen der Ketospaltung von ß-Dicarbonylverbindungen unterworfen. Als Reaktionsmedium wurde verdünnte

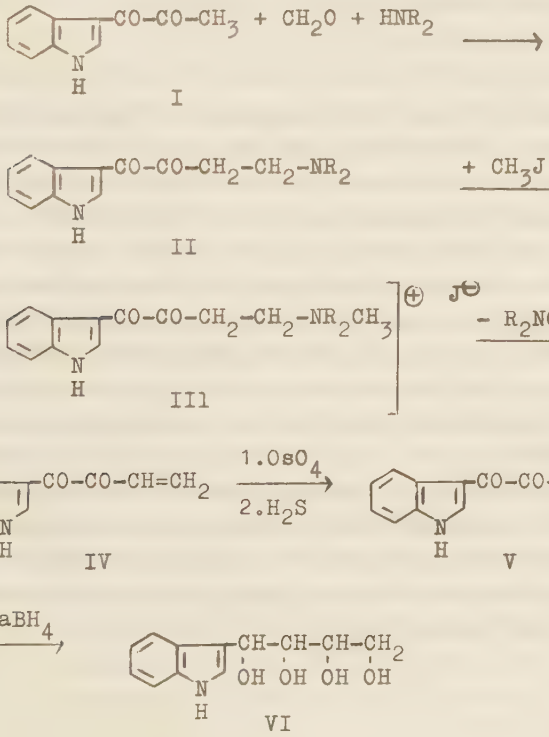


Essigsäure mit einem geringen Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure verwendet, wie es von Walker und Hauser für die Darstellung höherer Ketone aus acylierten Alkyl-malonsäurediäthylestern vorgeschlagen worden war(38). Tatsächlich

konnte aus entsprechenden Ansätzen 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan in Form goldglänzender Schuppen isoliert werden - allerdings in schlechter Ausbeute neben sehr viel dunklem, trockenem Zersetzungsprodukt.

D. 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan als Ausgangsmaterial einer versuchten Synthese des Indolyl-(3)-erythrit

Mit der eben beschriebenen Bildung des 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propans war nicht nur die Existenz des (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäurediäthylesters bewiesen, sondern es stand eine neue Verbindung grundsätzlich zur Verfügung, von der ausgehend das Indolyl-(3)-erythrit in wenigen Stufen zugänglich erschien. Dabei war an folgende Reaktionsschritte gedacht:



Es war anzunehmen, dass die C-H-Bindungen der Methylengruppe des α-Diketons (I) ausreichend aktiviert seien, um in Gegenwart von Formaldehyd und sekundärem Amin die Bildung einer Mannich-Base z.B. (II) zu ermöglichen. Die Umsetzung mit Methyljodid sollte zum quartären Ammoniumsalz (III) führen, dessen Umwandlung in das Butenderivat (IV), ein Vinylketon, durch Amineliminierung geplant war. Bei der Hydroxylierung mit Osmiumtetroxyd sollte daraus 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3,4-dihydroxy-butan (V) entstehen und dieses mit Lithiumaluminiumhydrid zum Indolyl-(3)-erythrit (IV) reduziert werden. Diese geplante Reaktionsfolge besass in den ersten Stufen eine gewisse Analogie in der Synthese des Indolyl-(3)-vinyl-ketons, das Szmuszkovicz, vom 3-Acetyl-indol ausgehend, auf formal demselben Wege darstellte(48).

Synthese von 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan

1. Durch Ketospaltung des Diäthylesters der (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäure

Bei der Instabilität, die der (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäurediäthylester schon bei Raumtemperatur gezeigt hatte, konnte es nicht überraschen, dass sich die Verbindung unter der Einwirkung heisser Säure, wie sie die Ketospaltung der ß-Ketosäureester erfordert, in unkontrollierter Weise veränderte. Dem entsprach die geringe Ausbeute an Diketon beim ersten Versuch. Ausserdem war von der Diketoverbindung selbst - dem Produkt der Spaltung - anzunehmen, dass sie ebenfalls wenig beständig gegen heisse Säuren sei. Trotzdem wurde zunächst versucht, an der klassischen Ketospaltung von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäurediäthylester festzuhalten und die Ausbeute an 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan so zu verbessern, dass die Methode auch präparativen Ansprüchen genügte. Dazu sollten die günstigsten Reaktionsbedingungen ermittelt werden. Variable Faktoren waren dabei die Zusammensetzung, besonders der Säuregehalt des Reaktionsmilieus, die Reaktionstemperatur und die Reaktionszeit.

Gerade die Reaktionszeit musste erheblichen Einfluss auf die Ausbeute haben, wenn es zutraf, dass die Zersetzung des Diketons unter dem Einfluss heisser Säure in Konkurrenz lag mit seiner Bildung aus acyliertem Malonester. Unter diesen Bedingungen musste die Konzentration des Diketons im Reaktionsgemisch während der Reaktion ein Maximum durchlaufen - zu dem Zeitpunkt nämlich, zudem in der Zeiteinheit ebensoviel Diketon zersetzt wie neu gebildet wird.

Entsprechend diesen Überlegungen wurde zunächst der Einfluss der Säurekonzentration im Reaktionsmedium und der Einfluss der Reaktionszeit auf die Ausbeute an Diketon geprüft. Dazu wurden mehrere Proben von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäurediäthylester in Hydrolysengemischen aus Eisessig-Wasser (6o:4o), denen jeweils verschieden grosse Mengen konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt waren, auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Reaktionszeiten von 15, 45, 100 und 160 Minuten wurde den einzelnen Proben gleichgrosse Anteile entnommen und papierchromatographisch auf ihren Gehalt an Diketon untersucht. Dabei ergab sich folgendes:

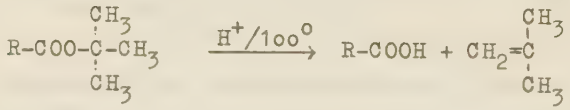
In der Probe, deren Schwefelsäuregehalt um 30 Prozent über dem von Walker und Hauser vorgeschlagenen lag, konnte zu keiner Zeit Diketon nachgewiesen werden. In den Proben mit 100 bzw. 65 Prozent des von Walker und Hauser(38) vorgeschlagenen Schwefelsäuregehalts war nach 45 Minuten Diketon eben deutlich nachzuweisen; nach 100 Minuten war hier kein Diketon mehr zu beobachten. Den günstigsten Reaktionsverlauf zeigte die Probe, deren Hydrolysengemisch nur 30 Prozent der von Walker und Hauser vorgeschlagenen Menge an Schwefelsäure enthielt. Dort wurden die grössten Mengen an Diketon gefunden. Diketon war in dieser Probe schon nach 15 und noch nach 100 Minuten andauernder Reaktion nachzuweisen. Wie erwartet, war der Gehalt an Diketon in dem nach 45 Minuten entnommenen Anteil am grössten. Schliesslich wurde eine Probe ohne Zusatz von Schwefelsäure hydrolysiert. Hier war nur wenig Diketon nachzuweisen und dies erst nach 160 Minuten. Wie alle anderen enthielt aber auch diese Probe mit dem geringsten Säuregehalt erhebliche Mengen von Zersetzungsprodukten.

Das Ergebnis dieses Versuches wurde bei einer Reihe von Versuchen genützt, in denen der Di-äthylester der (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäure in das Diketon überführt wurde. Die Ausbeuten blieben jedoch weiterhin schlecht und schwankten zwischen 0 und 9 Prozent.

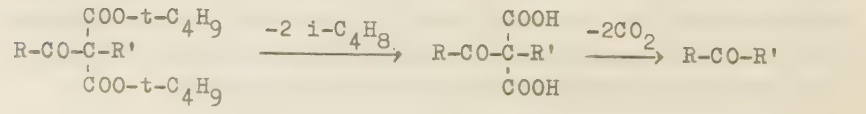
2. Synthese durch Ketospaltung des Di-t-butylesters der (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäure

Die oben berichtete Untersuchung, vor allem der Abbau intermediär vorhandenen Diketons bei länger andauernder Reaktion liess hoffen, dass die Ausbeute an Diketon doch noch verbessert werden könne, wenn es gelang, die Reaktionszeit für die Verseifung der beiden Estergruppen zu verkürzen.

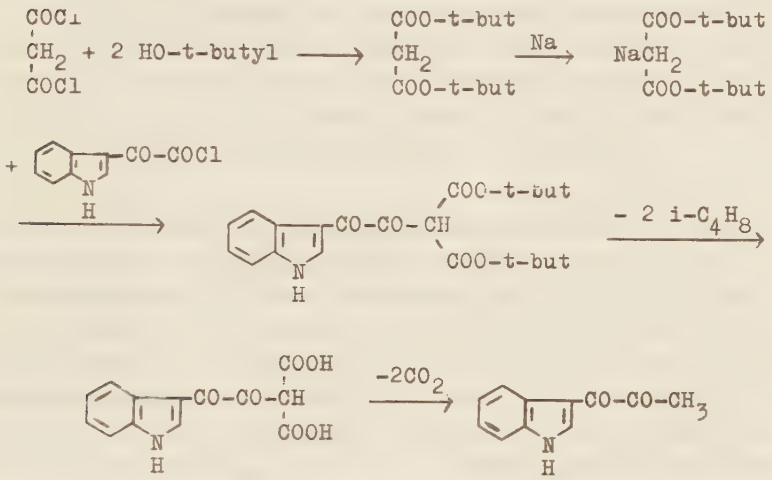
Es ist bekannt, dass Isobutylester schon bei Temperaturen unter 100° in Gegenwart katalytischer Säuremengen unter Protonenwanderung leicht in Isobutylen und Säure zerfallen(39).



Unter den gleichen Bedingungen werden Äthylester sehr viel langsamer verseift. Breslow, Baumgarten und Hauser(39) benützten diesen Umstand bei der Darstellung von ß-Ketosäureestern, indem sie acylsubstituierte Äthyl-t-butyl-malonsäure-diester unter der Katalyse von wenig p-Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol erhitzten. Dabei blieb die Äthylester-Gruppierung erhalten, während aus der t-Butylester-Gruppe Isobutylen abgespalten wurde. Dem folgte bei den angewandten Reaktionsbedingungen unmittelbar Decarboxylierung zum ß-Ketoester. Fonken und Johnson(40) übertrugen diese Methode auf die Darstellung höherer Ketone, indem sie acyl-alkyl-substituierte Di-t-butyl-malonester einsetzten.



Dieses Verfahren wurde für die Darstellung von 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan erprobt. In Abwandlung einer von Breslow, Baumgarten und Hauser(39) für gemischte Ester angegebenen Methode wurde Malonsäure-dichlorid mit 2 Mol



t-Butanol umgesetzt, der Ester in die Natriumverbindung übergeführt und diese in absolutem Tetrahydrofuran mit Indolyl-(3)-glyoxylchlorid zum (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäure-di-t-butylester kondensiert.

Die Ketospaltung dieses Esters wurde unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Am mildesten erschien das Verfahren von Breslow, Baumgarten und Hauser(39), bei dem die Abspaltung von Isobutylen und die nachfolgende Decarboxylierung während eineinhalbstündigem Erhitzen in toluolsulfonsäurehaltigem siedendem Benzol erfolgt. (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäure-di-t-butylester lieferte bei diesem Verfahren jedoch nur dunkle Harze, aus denen sich kein Diketon isolieren liess.

Fonken und Johnson(40) hatten bei ihren Synthesen höherer Ketone substituierte Di-t-butyl-malonester bei Rückflußtemperatur in Eisessig erhitzt, der wenig Acetanhydrid und katalytische Mengen von p-Toluolsulfonsäure enthielt. Sie brachen die Reaktion ab, sobald ca. 80 Prozent des berech-

neten Gasvolums freigesetzt waren. In einem typischen Fall, welcher das Keton mit 80 Prozent Ausbeute lieferte, wurden dazu 45 Minuten benötigt. Im eigenen Versuch wurde die p-Toluolsulfonsäure, die sich in benzolischer Lösung als Katalysator nicht bewährt hatte, durch konzentrierte Schwefelsäure ersetzt. Ausserdem wurde das Reaktionsgemisch nur auf 90° erhitzt. Nachdem während 30 Minuten die Hälfte des berechneten Gasvolums freigesetzt war, wurde die Reaktion abgebrochen. Aus dem dunklen Reaktionsprodukt konnten bei diesem Versuch 16 Prozent der theoretischen Ausbeute an Diketon isoliert werden.

Ein zweiter Anteil desselben Acylierungsansatzes wurde insofern anders behandelt, als der relative Gehalt an konzentrierter Schwefelsäure im Hydrolysengemisch um 50 Prozent erhöht, das Volumen des Hydrolysengemisches pro Mol Acylmalonester verdoppelt und die Reaktion bei 130° durchgeführt wurde. In diesem Fall verlief die Gasentwicklung wesentlich energischer. Aus dem dunklen, trockenen Reaktionsprodukt konnte jedoch kein Diketon isoliert werden.

In einem dritten Versuch wurde der relative Anteil an konzentrierter Schwefelsäure im Hydrolysengemisch um 40 Prozent vermindert, pro Mol Acylmalonester weniger Hydrolysengemisch verwendet und die Spaltung bei 110° durchgeführt. Im Verlauf von 50 Minuten wurden bei diesem Versuch 45 Prozent der berechneten Gasmenge frei. Die Ausbeute an Diketon betrug 8 Prozent.

Für präparative Zwecke konnten die geringen und schwankenden Ausbeuten, die bei der Ketospaltung von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonestern erreicht wurden, nicht genügen. Daher wurde nach anderen Möglichkeiten für die Darstellung von 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan gesucht.

3. Synthese über das Diazoketon aus Indolyl-(3)-glyoxyl-chlorid und Diazomethan, 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3-diazo-propan

Die negativen Erfahrungen mit der Ketospaltung von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäure-diestern waren Anlass, die Synthese des 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propans auf einem anderen Wege zu versuchen.

Die milden Bedingungen, unter denen α-Diazoketone aus Säurechloriden und Diazomethan zugänglich sind und die ähnlich milden Bedingungen, unter denen sie sich weiter umwandeln lassen (vgl.41), waren Ursache, das α-Diazoketon aus Indolyl-(3)-glyoxylchlorid und Diazomethan, 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3-diazo-propan(43), als Ausgangsmaterial für weitere Versuche zur Synthese des Diketons zu wählen. Dieses Diazoketon war schon früher von Lingens dargestellt und in das α-ß-Diketol umgewandelt worden, das als Zwischenprodukt der Synthese von Indolyl-(3)-glycerin interessierte(43).

Die Darstellung von Methylketonen aus α-Diazoketonen gelang Bestmann, Buckschewski und Leube auf folgendem Wege(44): Die Autoren stellten aus α-Diazoketonen und Triphenylphosphin die entsprechenden α-Keto-triphenyl-phosphazine her. Diese wurden in 80-prozentigem Methanol zu α-Keto-aldehydhydrazonen und Triphenyl-phosphinoxyd hydrolysiert. Die α-Keto-aldehydhydrazone gingen in verdünnter Natronlauge schon bei 100° unter Stickstoffabspaltung in die Methylketone über. Es wird dem Einfluss der benachbarten Carbonylgruppe zugeschrieben, dass die Wolff-Kishner-Reduktion in diesen Fällen besonders leicht erfolgt (vgl.41).

$$R\text{-}CO\text{-}CHN_2 + P(C_6H_5)_3 \longrightarrow R\text{-}CO\text{-}CH{=}N\text{-}N{=}P(C_6H_5)_3$$

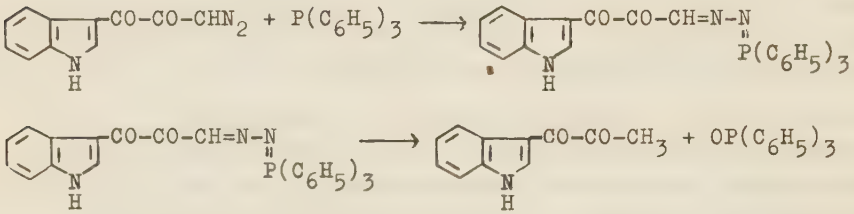
$$R\text{-}CO\text{-}CH{=}N\text{-}N{=}P(C_6H_5)_3 \xrightarrow{+H_2O} R\text{-}CO\text{-}CH{=}N\text{-}NH_2 + OP(C_6H_5)_3$$

$$R\text{-}CO\text{-}CH{=}N\text{-}NH_2 \xrightarrow{OH^-} R\text{-}CO\text{-}CH_3 + N_2$$

a) <u>Versuch der Synthese durch Hydrolyse von 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3-triphenylphosphazino-propan und gleichzeitige modifizierte Wolff-Kishner-Reduktion des intermediär entstehenden Hydrazons</u>

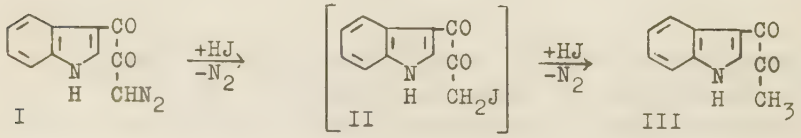
1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3-triphenylphosphazino-propan wurde nach allgemeinen Angaben von Bestmann, Buckschewski und Leube(44) mit sehr guter Ausbeute aus 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan und Triphenylphosphin in Dioxanlösung als

okerfarbene Substanz erhalten. Die anschliessende Hydrolyse zum Hydrazon und dessen modifizierte Wolff-Kishner-Reduktion wurde in einem Zuge durch zweistündiges Rückflussieden in 80-prozentigem, mit verdünntem Alkali versetztem Methanol versucht (vgl.(41)). In dem dunklen Reaktionsprodukt konnte jedoch kein 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan nachgewiesen werden.



b) <u>Synthese durch Umsetzung des 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3-diazo-propans mit Jodwasserstoffsäure</u>

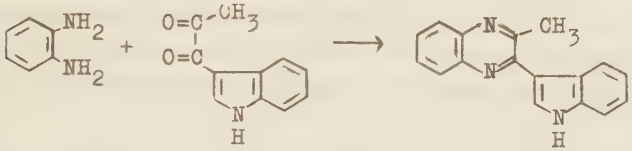
Nachdem die Versuche, das Diketon über das zugehörige Triphenyl-phosphazin zu synthetisieren, fehlgeschlagen waren, erwies sich eine von Wolfrom und Brown(45) zuerst angewandte Methode als brauchbar. Nach diesen Autoren werden α-Diazoketone unter der Einwirkung von überschüssiger Jodwasserstoffsäure in Methylketone umgewandelt. Das α-Diazo-keton (I) reagiert dabei zunächst mit Jodwasserstoff zum α-Jodketon (II), das dann unter Jodausscheidung zum Methylketon (III) reduziert wird(45)(46).



Entsprechend den allgemeinen Angaben der Autoren wurde die Lösung des α-Diazo-ketons (I) in Chloroform bei Raumtemperatur mit überschüssig konzentrierter Jodwasserstoffsäure behandelt. Die Aufarbeitung lieferte das 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan (III) mit 74 Prozent Ausbeute als goldgelbe, in Plättchen kristallisierende Substanz.

Die Identität der Substanz mit dem Produkt aus der Ketospaltung der (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonester wurde durch Mischschmelzpunkt bewiesen.

Zur Charakterisierung wurde das α-Diketon in absolut-alkoholischer Lösung mit o-Phenylendiamin umgesetzt zum 2-(Indolyl-(3))-3-methyl-chinoxalin.



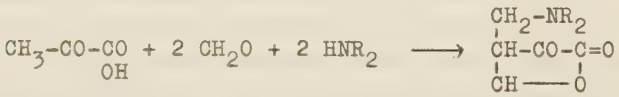
E. Versuche zur Darstellung einer Mannich-Base aus 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan

Entsprechend dem auf Seite 37 skizzierten Syntheseplan wurde nun versucht, 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan mit Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid zu einer Mannich-Base umzusetzen. Erfahrungsgemäss gehen Ketone die Aminoalkylierungsreaktion leicht ein. Allerdings sind die Reaktionsprodukte nicht immer einheitlich, da bei Ketonen im allgemeinen mehrere bewegliche Wasserstoffatome zur Verfügung stehen und dies ausserdem sowohl in α- als auch in α-Stellung zur Carbonylgruppe. Störungen des erwünschten Reaktionsverlaufs sind auch dadurch möglich, dass Ketone sowohl als C-H-acide Verbindung wie auch als Carbonylkomponente reagieren können (vgl.47). Im vorliegenden Fall bestand der Vorteil, dass für den Angriff des alkylierenden Agens nur die endständige Methylgruppe zur Verfügung stand. Für das Verhalten der N-H-Gruppe des Indols liessen sich nach der Literatur günstige Voraussagen machen. So hatte Szmuszkovicz aus 3-Acetylindol, Paraformaldehyd und Dimethylamin in guter Ausbeute die Mannich-Base 3-(ß-Dimethylaminopropionyl)-indol erhalten(48). Ausserdem weisen Thesing und Binger(49) darauf hin, dass bei der Aminomethylierung von Indolen in essigsaurer Lösung die 1-Stellung bei Raumtemperatur nicht angegriffen wird. Erst in siedendem Eisessig reagieren 3- und 2,3-disubstituierte Indole am Stick-

stoff. Nach den gleichen Autoren tritt Reaktion am Stickstoff auch dann ein, wenn 3-substituierte Indole mit monomerem Formaldehyd und Dimethylamin in Alkohol - also in schwach basischem Milieu - mehrere Stunden erwärmt werden.

Die zuletzt genannten Bedingungen waren bei einigen der hier zu besprechenden Umsetzungen erfüllt. Es muss sogar mit einer relativ starken Aktivierung der Indol-N-H-Bindung gerechnet werden, da die 3-Stellung im vorliegenden Fall nicht einen Alkylrest, sondern eine stark polare Acylgruppe trägt, so daß das System einem vinylogen Säureamid durchaus vergleichbar erscheint(50).

Für das Verhalten von α-Diketonen kennt die Literatur kein Beispiel. Lediglich Brenztraubensäure kann zum Vergleich herangezogen werden. Sie stellt jedoch einen Sonderfall dar, da sie unter Aminomethylierung, Hydroxymethylierung und Wasserabspaltung in ein Lacton übergeht(51).



In der vorliegenden Arbeit wurde in einer Reihe von Experimenten versucht, 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan mit Formaldehyd und Dimethylamin zu einer Mannich-Base umzusetzen. Da es jedoch in keinem Fall gelang, ein solches Produkt kristallin zu isolieren, wird im folgenden in zusammenfassender Weise über die sondierenden Versuche berichtet.

Als Aminkomponente wurde Dimethylamin verwendet. Formaldehyd lag entweder als Monomeres in 32-prozentiger Lösung vor oder als Paraformaldehyd. Daher wurde nur mit Paraformaldehyd wasserfrei gearbeitet, während bei Verwendung des Monomeren Wasser zugegen war. Paraformaldehyd beeinflusste die Reaktionsbedingungen insofern, als seine Spaltung die Gegenwart von Protonen erfordert und ausserdem nur in der Wärme rasch genug erfolgt. Zusammen mit Paraformaldehyd wurde die Base daher stets als Hydrochlorid eingesetzt. Als Lösungsmittel

wurde meistens Äthanol verwendet, in wenigen Versuchen auch Eisessig. In einem Versuch wurde zum alkoholischen Reaktionsgemisch, in dem die Base als Hydrochlorid enthalten war, noch wenig verdünnte Schwefelsäure zugegeben und dadurch ein stärker saures Reaktionsmilieu geschaffen. Schliesslich wurden auch die Reaktionszeiten variiert.

Die Aufarbeitung der Reaktionsgemische erfolgte so, dass bei Raumtemperatur Wasser, nötigenfalls auch verdünnte Säure, zugegeben und aus dem Gemisch die nichtbasischen Anteile mit Äther oder Essigester extrahiert wurden. Anschliessend wurden die basischen Anteile mit Lauge oder Bicarbonatlösung in der wässrigen Lösung aus ihren Salzen freigesetzt und ebenfalls mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert. Nach dem Trocknen der Extrakte und dem Abdampfen des Lösungsmittels waren die jeweiligen Fraktionen der Untersuchung zugänglich.

Zur Kontrolle der Reaktionsergebnisse wurden zahlreiche Fraktionen papierchromatographiert. Zur Feststellung von Reaktionsprodukten genügte im UV-Licht auftretende Löschung oder Fluoreszenz, da die hier interessierenden Anteile als Indolderivate durchweg UV-aktiv sind. In einzelnen Fällen wurde mit Ehrlich's Reagens auf die Anwesenheit von Indol-verbindungen geprüft. Zum Nachweis der α-Diketo-gruppierung wurden, in Abwandlung einer von Wieland und Fischer(52) für α-Ketoester angegebenen Methode, die Chromatogramme mit einer Lösung von o-Phenylendiamin besprüht und anschliessend in der Wärme entwickelt. 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan gibt bei dieser Behandlung auf dem Chromatogramm einen orangegefärbten Fleck, der im UV gelbe Fluoreszenz zeigt und vermutlich von dem oben (Seite 45) beschriebenen Chinoxalinderivat herrührt. Diese Reaktion tritt allerdings nur dann ein, wenn der o-Phenylendiaminlösung keine Trichloressigsäure zugesetzt wird, wie dies für die Identifizierung von α-Ketoestern notwendig ist.

Der erste Versuch erfolgte analog der Umsetzung von 3-Acetylindol mit Dimethylaminhydrochlorid und Paraformaldehyd, die Szmuszkovicz(48) durch vierundzwanzigstündiges Kochen der

Komponenten in absolutem Alkohol durchgeführt hatte und dabei zu der Mannich-Base 3-(ß-Dimethylaminopropionyl)-indol gelangt war. Es zeigte sich jedoch, dass mit dem hier verwendeten Diketon unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen schon nach zwölf Stunden - vergleichsweise der halben Reaktionszeit - weitgehende Verharzung eingetreten war. Nur eine sehr geringe Menge basischer Substanz konnte als dunkles Öl isoliert werden, die sich zudem bei der Aufarbeitung veränderte. In späteren Versuchen wurden daher entweder wesentlich kürzere Reaktionszeiten oder niedrigere Temperaturen angewandt. Versuche mit monomerem Formaldehyd wurden verschiedentlich bei Raumtemperatur durchgeführt. In einzelnen Fällen erfolgte die Umsetzung auch im Brutschrank bei Temperaturen um 50°.

Bei fast allen Versuchen wurde eine Substanz gefunden, die aus der basischen Fraktion als mikrokristallines, meist rotbraun- bis grau-gefärbtes Konglomerat oder Pulver entstand, das sich beim Erhitzen im Schmelzpunktsmikroskop, um 240° beginnend, zersetzte und bei steigender Temperatur fortschreitend sintert, ohne bis 330° zu schmelzen. Die Substanz ist vermutlich ein Sekundärprodukt aus einer ursprünglich vorhandenen Base und soll hier als Substanz X bezeichnet werden.

Dafür, dass es sich um ein Sekundärprodukt aus roher Base handelt, sprechen sowohl die Art der Entstehung als auch die Eigenschaften der Substanz X. So ist die Substanz in Äther unlöslich, obwohl sie aus einem Ätherextrakt stammt. Meistens schied sie sich aus dem Ätherextrakt direkt ab, der die rohen Basen enthielt. In wenigen Fällen konnte aus solchen Ätherextrakten eine ölige Rohbase gewonnen werden, aus der die Substanz X dann entstand, wenn das Öl mit Lösungsmitteln - vorzugsweise Methanol - behandelt wurde. Die Substanz X blieb dann ungelöst. Als Sekundärprodukt weist sich die Substanz auch durch ihr Schmelzverhalten aus. Zum Vergleich: Die Mannich-Base aus 3-Acetyl-indol, 3-(ß-Dimethylaminopropionyl)-indol schmilzt erst bei 116-118,5°(48).

In einem gewissen Umfang muss die Substanz X auch Amin enthalten, denn qualitative Proben auf Amin, bei denen die Substanz X mit Alkali erhitzt wurde, fielen positiv aus. Durch Blindproben wurde die Herkunft des Amins aus Indol oder dem Indol-Anteil des Diketons ausgeschlossen.

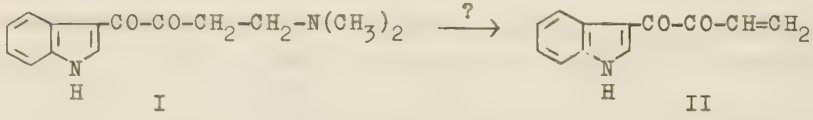
In ziemlich reiner Form entstand eine Substanz mit allen Eigenschaften der Substanz X in einem Versuch, bei dem 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan in äthanolischer Lösung mit monomerem Formaldehyd und freiem Dimethylamin - also in schwach basischem Milieu - bei 45° umgesetzt wurde. Nach 20 Minuten zeigte diese Reaktionslösung starke Rotfärbung, und nach 40 Minuten war schon viel Bodenkörper vorhanden. Nach der Behandlung mit Methanol, in dem sich die Substanz praktisch nicht löste, lag ein feines rotes Pulver vor, das sich ab 240° zersetzte, aber bis 330° nicht schmolz. In einem Parallelansatz wurde eine weniger reine, schmutzigbraun-gefärbte Substanz erhalten, die beim Erhitzen genau dasselbe Verhalten zeigte. Um den Amingehalt der Substanz, die mit der Substanz X identisch zu sein scheint, zu bestimmen, wurden beide Proben in siedender Lauge erhitzt und freiwerdendes Amin mit Stickstoff ausgetragen. Dabei wurden 34 bzw. 25 Prozent der Menge an Amin gefunden, die für eine Mannich-Base berechnet war.

In keinem Fall gelang es, die in den meisten Lösungsmitteln unlösliche Substanz X umzukristallisieren.

Es fiel auf, dass bei Versuchen, die angestrebte Mannich-Base in Essigsäure darzustellen, ein grosser Anteil des Diketons in relativ reiner Form wiedergewonnen wurde - über 50 Prozent -, was bei Experimenten mit weniger stark saurem alkoholischem Reaktionsmilieu nicht beobachtet wurde. Eine Beziehung zum pH des Reaktionsmilieus zeigt sich, wenn man zum Vergleich einen Versuch heranzieht, bei dem das alkoholische Reaktionsmilieu einen geringen Zusatz an Schwefelsäure enthielt. In die Reaktion war monomerer Formaldehyd eingesetzt. Nach zweieinhalbstündiger Reaktion bei 55° wurden daraus 93 Prozent des eingesetzten Diketons in fast reiner Form wiedergewonnen.

Bei den vorstehend erwähnten Versuchen mit Essigsäure als Lösungsmittel, wurde beim Alkalisieren die Substanz X in geringer Menge ebenfalls gefunden, wie regelmässig bei den in Äthanol durchgeführten Versuchen. Zu der Entstehung der Substanz X lässt sich auf Grund der hier aufgezeigten Beobachtungen zusammenfassend sagen: sie entsteht direkt, wenn die Mannich-Reaktion mit 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan in schwach basischem Milieu versucht wird; sie entsteht ebenso aus dem basischen Anteil des Reaktionsgemisches, wenn dieser aus seinen Salzen in Freiheit gesetzt wird oder - und in diesem Fall mit Verzögerung - aus der öligen Rohbase bei Kristallisationsversuchen, sofern es zuvor durch besonders schonende Aufarbeitung gelang, dieses Öl überhaupt zu gewinnen. Diese Beobachtungen berechtigen, wenn man die Eigenschaften der Substanz X mit in Betracht zieht, zu dem Schluss, dass diese ein Sekundärprodukt darstellt.

Es war daher zu prüfen, ob etwa aus einer intermediär entstandenen Mannich-Base (I) durch Amineliminierung das in zweiter Stufe angestrebte Indolyl-vinyl-diketon, 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-buten-(3) (II), schon unter den Bedingungen der Mannich-Reaktion entstanden und als Sekundärprodukt im nichtbasischen Anteil der Reaktionsprodukte enthalten sei.



I II

Dies geschah in einem speziellen Fall. Der nichtbasische Anteil aus einem Versuch, bei dem Diketon, Dimethylaminhydrochlorid und Paraformaldehyd in absolutem Äthanol 3,5 Stunden zum Sieden erhitzt worden waren, betrug 34 Prozent des eingesetzten Diketons und schmolz von 116-160°. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther war der Schmelzbereich 116-128° und nach einer weiteren Umkristallisation aus Benzol 125-128°. Die Elementaranalyse der Substanz ergab einen Stickstoffgehalt von 6,11 Prozent. Demgegenüber beträgt der

N-Gehalt von 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-buten-(3) (II) 7,03 Prozent, derjenige des 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propans 7,48 Prozent. Somit konnte das vermutete Indolyl-vinyl-diketon nicht vorliegen.

F. Neue Aspekte der Tryptophan-Biosynthese in Hefen

Bei diesem Stand der Versuche zur Synthese einer Mannich-Base aus dem 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan machten Lingens und Lück(53) neue Beobachtungen bei Untersuchungen der Tryptophan-Biosynthese von Saccharomyces cerevisiae, denen zufolge die Existenz von Indolyl-(3)-erythrit in der Natur äusserst unwahrscheinlich wurde.

Wie zu Anfang des zweiten Teils der Arbeit (S.28) dargelegt, stützte sich die Annahme, dass Indolyl-(3)-erythrit ein Zwischenstoff der Biosynthese des Tryptophans in Hefen sei, hauptsächlich auf den Umstand, dass 1-(o-Carboxy-phenylamino)-1-desoxy-fruktose im Nährmedium von Tryptophan-Mangelmutanten von Saccharomyces cerevisiae und Neurospora crassa gefunden wurde(29)(30).

Lingens und Kern(30) leiteten daraus die Vermutung ab, dass 1-(o-Carboxy-phenylamino)-1-desoxy-fruktose unter Indol-Ringschluss in Indolyl-(3)-erythrit übergehe. Mit dieser Annahme forderten sie für die Tryptophan-Biosynthese in Hefen eine formale Analogie zu derjenigen in Enterobacteriaceen, für die nachgewiesen ist, dass bei ihnen das Pentosederivat der Anthranilsäure, 1-(o-Carboxy-phenylamino)-1-desoxy-ribulose unter Indol-Ringschluss in Indolyl-(3)-glycerin übergeht (19)(20)(21).

Lingens und Lück(53) prüften diese Annahme experimentell mit Hilfe von Fermentextrakten aus Saccharomyces cerevisiae. Sie stellten dabei fest, dass diese Fermentextrakte in Gegenwart von Adenosintriphosphat, Magnesiumsulfat und Phosphatpuffer die Umsetzung von Anthranilsäure mit Glucose-6-phosphat nicht katalysieren, wohl aber eine Reaktion von Anthranilsäure mit Ribose-5-phosphat. Daraus ist zu folgern, dass die Biosynthese des Tryptophans in Hefen nicht über Hexosederivate der An-

thranilsäure und Indolyl-(3)-erythrit erfolgt, sondern wahrscheinlich wie bei den Enterobacteriaceen über Pentosederivate der Anthranilsäure und Indolyl-(3)-glycerin (vgl.S.27).

Gleichzeitig fanden Lingens und Lück eine Erklärung dafür, dass in Nährmedien von Saccharomyces-cerevisiae- und Neurospora-crassa-Tryptophan-Mangelmutanten 1-(o-Carboxy-phenylamino)-1-desoxy-fruktose gefunden wurde. Sie konnten nämlich im Nährmedium dieser Hefen extracelluläre Invertase nachweisen, die dort vorhandenen Rohrzucker in Glucose und Fruktose spaltet. Nach weiteren Beobachtungen dieser Autoren verbindet sich Anthranilsäure mit Glucose leicht zu N-(o-Carboxyphenyl)-glucosylamin, von dem wiederum aus Untersuchungen von Lingens und Schraven(54) bekannt ist, dass es schon bei 37° Amadori-Umlagerung erleidet und dabei in 1-(o-Carboxy-phenylamino)-1-desoxy-fruktose übergeht.

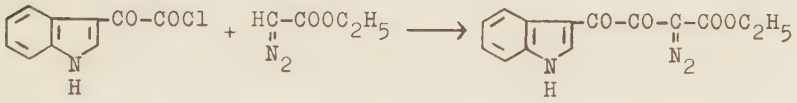
Aus dem hier Dargelegten geht hervor, dass 1-(o-Carboxy-phenylamino)-1-desoxy-fruktose als Kunstprodukt entstehen muss, wenn eine Hefe, die ihrer Natur gemäss Invertase und - als Mangelmutante - zusätzlich Anthranilsäure abscheidet, in einem Nährmedium gehalten wird, das Rohrzucker enthält. Unter diesen Bedingungen entstandene 1-(o-Carboxy-phenylamino)-1-desoxy-fruktose war aber der Ausgangspunkt der auf Seite 28 besprochenen Hypothese und damit des zweiten Teils dieser Arbeit, die damit als Beiträge zur Biosynthese des Tryptophans überholt sind.

Nach dem Bekanntwerden dieser Zusammenhänge wurden die Versuche zur Darstellung des Indolyl-(3)-erythrits eingestellt. Es ist jedoch noch die Darstellung einer Substanz zu berichten, die neben schon besprochenen Versuchen durchgeführt wurde. Ausserdem sollen noch einige Möglichkeiten zur Synthese von Indolyl-(3)-erythrit diskutiert werden.

G. Weitere Versuche im Zusammenhang mit der Synthese von Indolyl-(3)-erythrit

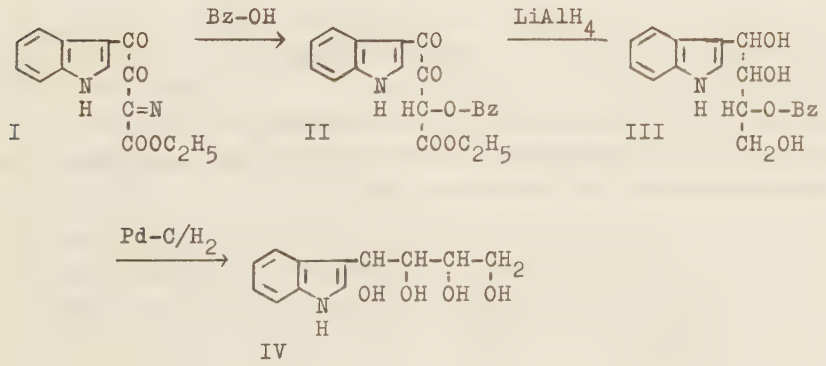
1. Darstellung von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-diazoessigester

(Indolyl-(3)-glyoxyl)-diazoessigester wurde dargestellt, da er als Diazoketon für eine Reihe von Umsetzungen grundsätzlich geeignet erschien, die für die Synthese des Indolyl-(3)-erythrits nützlich sein konnten (vgl.41). Die Verbindung entstand bei der Reaktion von Indolyl-(3)-glyoxylchlorid mit Diazoessigester in absolutem Dioxan bei Raumtemperatur analog der von Bestmann mitgeteilten Synthese von Benzoyl-diazoessigsäureäthylester(55). Die Substanz bildet goldglänzende Kristalle vom Schmelzpunkt 147-150°, die im direkten Tageslicht oberflächlich metallischen Kupferglanz annehmen.



2. Versuch zur Darstellung des (Indolyl-(3)-glyoxyl)-benzyloxy-essigesters

Nachdem die Synthese von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-diazoessigester (I) gelungen war, wurde dieser mit Benzylalkohol umgesetzt, wobei der (Indolyl-(3)-glyoxyl)-benzyloxy-essigester (II) entstehen sollte. Es war weiter geplant, diese Verbin-



dung mit Lithiumaluminiumhydrid zum 2-Benzyläther des Indolyl-(3)-erythrits (III) zu reduzieren und daraus beim Raumtemperatur hydrogenolytisch Toluol abzuspalten unter Freisetzung des Indolyl-(3)-erythrits (IV).

Für die Wahl der Versuchsbedingungen, unter denen (Indolyl-(3)-glyoxyl)-diazoessigester mit Benzylalkohol umgesetzt werden sollte, dienten Angaben von Newman und Beal(56) zur Orientierung. Diese Autoren versetzten die Ätherlösung von ω-Diazo-p-methoxy-acetophenon bei -25° mit Methanol und einer katalytischen Menge Bortrifluoridätherat. Sie konnten aus diesem Reaktionsgemisch mit guter Ausbeute 2',4-Dimethoxy-acetophenon isolieren, nachdem im Lauf von 70 Minuten die berechnete Menge Stickstoff entstanden war.

Im eigenen Versuch wurde (Indolyl-(3)-glyoxyl)-diazoessigester (I) in wasserfreiem Benzylalkohol gelöst und Bortrifluoridätherat als Katalysator zugegeben. Mässig starke Gasentwicklung fand erst bei 90-100° statt. Die Reaktion wurde abgebrochen, nachdem im Lauf einer Stunde die berechnete Gasmenge freigesetzt war. Der Umstand, dass zu diesem Zeitpunkt aus dem Reaktionsgemisch weiterhin Gase entwichen, liess vermuten, dass die Umsetzung von störenden Nebenreaktionen begleitet war. Nach der Entfernung des Lösungsmittels im Hochvakuum blieb ein braunvioletter schmieriger Rückstand, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. In Papierchromatogrammen des Rohprodukts liess sich ein hoher Anteil von Ausgangsmaterial nachweisen. Bei der säulenchromatographischen Reinigung des Rohprodukts an Aluminiumoxyd der Aktivitätsstufe III-IV wurde ein gelbbraunes Öl gewonnen, dessen benzolische Lösung im UV-Licht blassbraune Fluoreszenz zeigte. Daraus konnte nach weiteren Reinigungsoperationen eine rötlichgelbe kristalline Fraktion vom Schmelzpunkt 137-139° gewonnen werden, deren Mischschmelzpunkt mit reinem Ausgangsmaterial keine Depression zeigte.

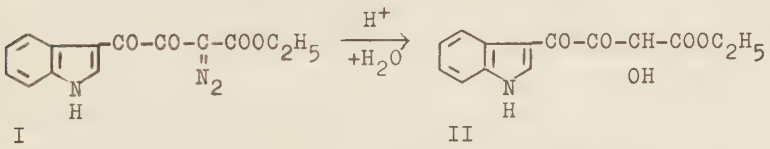
Weitere Versuche zur Synthese des Indolyl-(3)-erythrits aus (Indolyl-(3)-glyoxyl)-diazoessigester wurden nicht mehr ausgeführt, nachdem die Synthese aus den oben dargelegten Gründen nicht weiter verfolgt wurde.

3. Diskussion der Synthesemöglichkeiten von Indolyl-(3)-erythrit, ausgehend von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-diazoessigester

Die vorliegende Verbindung bietet durch den Besitz einer Diazogruppe Möglichkeiten zu weiteren Umsetzungen, die hier wenigstens besprochen werden sollen.

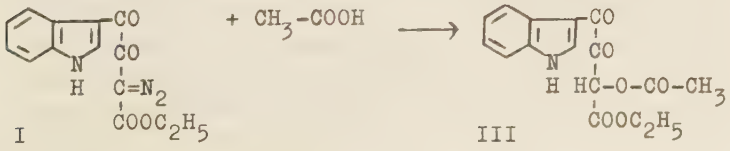
So könnte beispielsweise in dem zuletzt berichteten Verätherungsversuch Bortrifluoridätherat als Katalysator durch Naturkupfer C ersetzt werden, das in analogen Versuchen schon verwendet wurde(57). Für alle Umsetzungen, an denen die Diazogruppe beteiligt ist, gilt allerdings die Einschränkung, dass eine von zwei Carbonylgruppen flankierte Diazogruppe nicht so leicht reagiert wie etwa diejenige eines einfachen Diazo-ketons(58). So erfordert die Hydrolyse von α-Diazo-ß-diketonen zu den Ketolen wesentlich höhere H_2SO_4-Konzentrationen als die Hydrolyse einfacher Diazo-ketone. Bei Verwendung von Kupferkatalysatoren reagieren allerdings auch die reaktionsträgeren α-Diazo-ß-dicarbonylverbindungen unter wesentlich milderen Bedingungen(59).

Es erscheint fraglich, ob die saure Hydrolyse von dem hier interessierenden (Indolyl-(3)-glyoxyl)-diazoessigester ohne Nebenreaktionen überstanden würde, da sie immerhin die Einwirkung warmer 0,1 normaler Schwefelsäure voraussetzt. Sie würde zum α-Hydroxy-ß-keto-ester (II) führen.



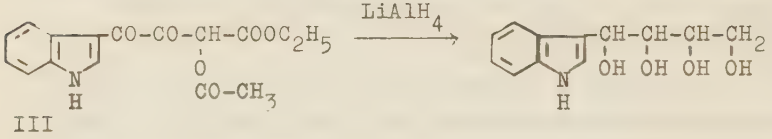
I II

Eine weitere Reaktionsmöglichkeit ist die Umsetzung des α-Diazo-ß-keto-esters zum Ketolester (III), die unter relativ milden Bedingungen von Kupfersalzen katalysiert wird(60).



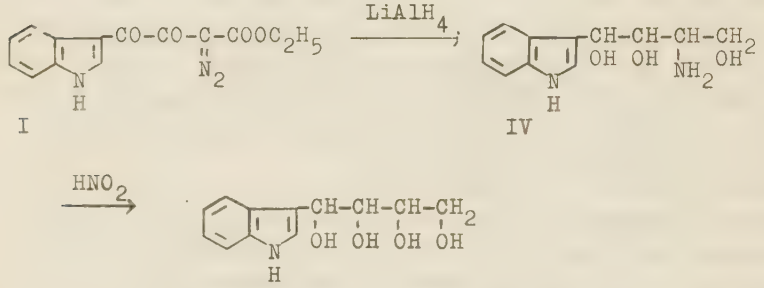
I III

Die Reduktion des so entstandenen Acyloxy-diketo-esters mit Lithiumaluminiumhydrid würde dann direkt zum Indolyl-(3)-erythrit führen.



III

Denkbar ist auch die Reduktion des Diazoesters selbst mit Lithiumaluminiumhydrid, die zum 1,3,4-Trihydroxy-2-amino-4-(indolyl-(3))-butan (IV) führen sollte (vgl.61).



I IV

Mit dem Aminoalkohol (IV) ist ein Verbindungstyp zur Diskussion gestellt, der schon früher - auf Seite 31 - in Form eines Diamins formuliert wurde und der ebenso bei dem Syntheseplan auf Seite 33 in analoger Weise hätte postuliert werden können.

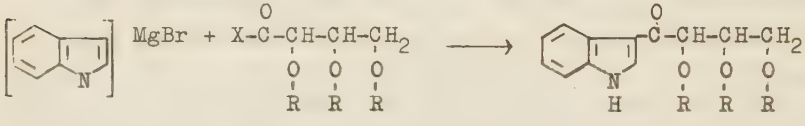
H. Diskussion weiterer Möglichkeiten zur Synthese von Indolyl-(3)-erythrit

Zum Schluss soll noch ein Syntheseprinzip für die Darstellung von Indolyl-(3)-erythrit herausgestellt werden, das im Rahmen der vorliegenden Arbeit - bisher unausgesprochen - beachtet wurde. Es wird dabei an die Einführung solcher Acylreste in die 3-Stellung des Indols gedacht, die den Erythritrest schon weitgehend vorgebildet enthalten. - Es soll hier

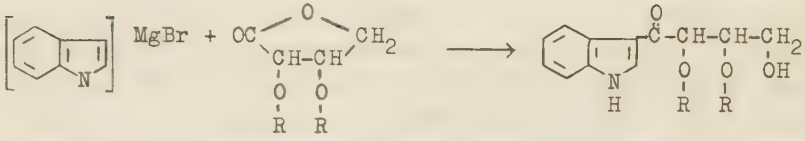
auch darauf hingewiesen werden, dass die sterische Seite der Fragestellung - es sind acht stereoisomere Formen zu fordern - von der vorliegenden Arbeit ausgeklammert wurde. - Die Einführung von Substituenten, die dem Erythrit strukturell möglichst nahestehen, erscheint deshalb zweckmässig, weil die Anwesenheit eines Indolrestes in einem Molekül präparative Erschwernisse insofern mit sich bringt, als die Empfindlichkeit des Indols gegen starke oder heisse Säuren und gegen Oxydantien den Bereich der anwendbaren Reaktionsbedingungen einengt und darüber hinaus auch die Methoden der Trennung und Reinigung kompliziert. Die Verwendung von Acylen ist deshalb notwendig, weil nur auf diese Weise das Kohlenstoffatom 1' der Seitenkette mit einer C-O-Bindung ausgestattet werden kann, wie sie für die Einführung einer Hydroxylgruppe notwendig ist. - Nach Erfahrungen von Lingens bei der Synthese des Indolyl-(3)-glycerin bereitet die Hydroxylierung einer 1',2'-Doppelbindung in 3-substituierten Indolen erhebliche experimentelle Schwierigkeiten(31). Derselbe Autor berichtet auch, dass Indolyl-(3)-glycerin unter dem Einfluss von Säuren und Laugen an der Haftstelle des Substituenten leicht gespalten wird (31). - Wegen der zuletzt genannten Erfahrung haben solche Synthesen die grösste Aussicht auf günstigen Verlauf, bei denen nach der Reduktion des 1'-Carbonyls zur alkoholischen Gruppe nur noch Operationen notwendig sind, die bei niedrigen Temperaturen und möglichst wenig vom Neutralpunkt entferntem pH ablaufen. Die wenigen unten zusammenfassend aufgeführten Reaktionsgleichungen sollen nur die Schlüsselreaktion der jeweils gemeinten Synthese zeigen. Da die Struktur des angestrebten Indolyl-(3)-erythrits bekannt ist, lassen sich die danach noch erforderlichen Reduktionen und Abspaltungen von Schutzgruppen leicht ergänzen. Auf die Bereitstellung der durchweg unbekannten Partner für die Substitution wird nicht eingegangen. Als Schutzgruppen werden solche Reste vorgeschlagen, die sich besonders leicht abspalten lassen, wie z.B. Benzylgruppen aus Äthern bzw. Benzylidengruppen aus cyclischen Acetalen durch Hydrogenolyse oder Trifluoracetylreste durch einfache Hydrolyse. Indol sollte durchweg in Form seiner Grignardverbindung eingesetzt werden, die vorwiegend in 3-Stellung Monosubstitution erfährt oder andernfalls Disubstitution

in 1- und 3-Stellung, wobei sich der Substituent in 1-Stellung hydrolytisch leicht wieder abspalten lässt (vgl.36).

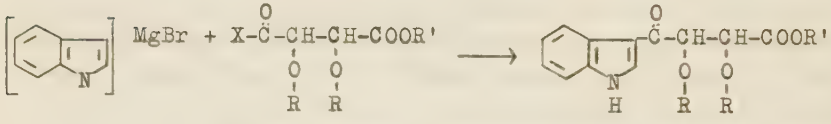
Unter den hier erörterten Gesichtspunkten erscheinen die folgenden Umsetzungen als besonders geeignet für die Darstellung von Indolyl-(3)-erythrit.



I



II



III

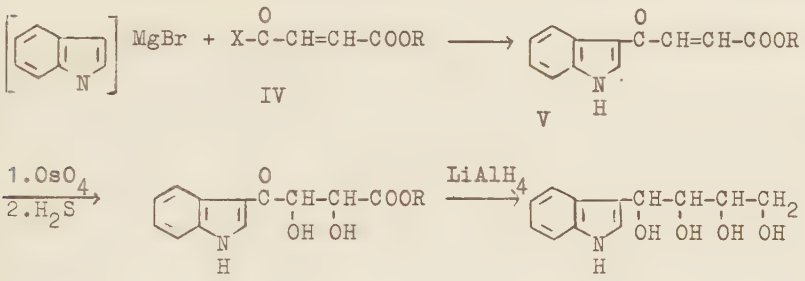
R = $-CH_2-C_6H_5$ R' = Alkyl X = Halogen

I = Tri-äther eines Erythronsäurehalogenids
II = Di-äther des Erythronsäurelaktons
III = Di-äther eines Weinsäurehalbesterhalogenids

Denkbar ist auch die Umsetzung der Grignardverbindung des Indols mit einem Fumarsäurehalbesterhalogenid.

Die zuletzt aufgeführte Reaktion wurde angegeben, weil das primäre Reaktionsprodukt 3-Keto-3-(indolyl-(3))-propen-(1)-carbonester-(1) (V), in zwei übersichtlichen Reaktionsschritten in den Indolyl-(3)-erythrit umgewandelt werden könnte und weil ausserdem das Fumarsäurehalbesterhalogenid (IV) nicht allzu schwer zugänglich sein dürfte. Osmiumte-

troxyd brächte als hydroxylierendes Agens den Vorteil, dass in der vorletzten Reaktionsstufe ein cis-Glykol entstünde(62).



Damit könnten bei der abschliessenden Reduktion insgesamt nur noch vier der acht möglichen Stereoisomeren des Indolyl-(3)-erythrit entstehen.

Experimenteller Teil

Synthese des DL-Dihomo-tryptophans

(Indolyl-(3))-propionsäure(63); (Indolyl-(3))-propionsäure-äthylester aus (Indolyl-(3))-propionsäure und absol. Äthanol in Gegenwart von konz. Schwefelsäure(3).

Homo-tryptophol (Indolyl-(3))-propanol)

Durch Reduktion des (Indolyl-(3))-propionsäureäthylesters nach Bouveault-Blanc(4).
Man gibt die Lösung von 36,7 g (0,17 Mol) Indolyl-(3)-propionsäureäthlester in 130 ccm absol. Äther unter Feuchtigkeitsausschluss und Rühren langsam zu einer Lösung von 12 g Lithiumaluminiumhydrid in 300 ccm absol. Äther. Dabei scheidet sich ein pastöser Niederschlag ab. Durch gute äussere Kühlung wird dafür gesorgt, dass nur mässiger Rückfluss besteht. Das Gemisch wird 14 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Dnach wird der Reduktionskomplex in der folgenden Weise zerlegt(64): Unter guter Kühlung werden zuerst 12 ccm Wasser, danach 12 ccm 15-proz. Natronlauge und schliesslich weitere 36 ccm Wasser vorsichtig zugetropft. Der körnige Niederschlag der Metallhydroxyde wird abfiltriert und mit Äther gewaschen. Der Hydroxydniederschlag wird in 200 ccm 5n NaOH gelöst und 3-mal mit insgesamt 200 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherfraktionen werden neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Aus der Ätherlösung wird das Homo-tryptophol als helles, opaleszierendes Öl gewonnen. Ausbeute 25,1 g (88 %). Zur Reinigung wird im Ölvakuum destilliert. Sdp.$_{0.5}$ 156-160°. Beim Stehenlassen im Kühlschrank bildet das Öl Kristalle, die bei Raumtemperatur zerfliessen.

Zur Charakterisierung wurde das Trinitrobenzolat des Homo-tryptophols hergestellt. Es entsteht beim Zusammengeben gleichmolarer Mengen von Trinitrobenzol und Homo-tryptophol in heissem Benzol. Die Lösung färbt sich sofort intensiv rot. Beim

Einengen erscheinen rote Kristalle, die aus Benzol umkristallisiert werden. Schmp. 119-121°.

$C_{17}H_{16}O_7N_4$ (388,3) Ber. C 52,58 H 4,15 N 14,43
Gef. C 52,06 H 4,13 N 14,09

Einw. 4,801 mg CO_2 9,160 mg H_2O 1,170 mg
Einw. 3,237 mg 0,424 ccm N_2 27/719

Homo-tryptophylbromid

13,7 g (78 mMol) Homo-tryptophol werden in 600 ccm absol. Äther gelöst. Unter Feuchtigkeitsausschluss und gelegentlichem Umschütteln gibt man dazu bei 0° tropfenweise die Lösung von 7,04 g (26 mMol) frisch destilliertem Phosphortribromid in 90 ccm absol. Äther, wobei sofort eine helle Trübung auftritt. Das Gemisch bleibt 15 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Dann wird die farblose Ätherlösung vom harzigen Rückstand abgegossen, mit Wasser, Natriumbikarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen. Anschliessend wird mit frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Äthers im Vakuum bleiben 6,2 g eines hellen Öles zurück, das sich beim Stehenlassen an der Luft und beim Erwärmen rasch dunkel verfärbt. Für die Kondensation wurde das rohe Öl eingesetzt.

(Indolyl-(3)-propyl)-acetamido-malonsäuredimethylester nach der Bromid-Methode

Unter Feuchtigkeitsausschluss werden 0,58 g (25 mMol) Natrium in 50 ccm absol. Methanol gelöst und der Lösung 4,8 g (25 mMol) Acetamido-malonsäuredimethylester(65) zugegeben. Dann gibt man 6,0 g (25 mMol) des rohen Homo-tryptophylbromids zu und erhitzt 24 Stdn. unter Rückfluss. Eine mit Wasser versetzte Probe des Reaktionsgemisches zeigt dann nur noch schwach alkalische Reaktion. Nach dem Abdampfen des Methanols im Vakuum bleibt ein partiell kristalliner Rückstand, der mit 2 ccm 2n CH_3COOH und mit 3 ccm Wasser verrieben wird. Der unlösliche Anteil wird abfiltriert und zuerst mit wenig eiskaltem Methanol, danach mit wenig Äther gewaschen. Farblose Prismen. Rohausbeute 2,6 g (9,6 %, bezogen auf Homo-tryptophol),

Schmp. 146-149°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 150-151°.

$C_{18}H_{22}O_5N_2$ (346,4) Ber. C 62,41 H 6,40 N 8,09
Gef. C 62,54 H 6,39 N 7,90

Einw. 4,818 mg CO_2 11,040 mg H_2O 2,750 mg
Einw. 3,242 mg 0,240 ccm N_2 29/718

Homo-tryptophyltosylat (Indolyl-(3)-propyl-p-toluolsulfonylat)

Die Darstellung erfolgte nach einer allgemeinen Vorschrift(66). Zu der Lösung von 4,9 g (28 mMol) Homo-tryptophol in 50 ccm absol. Pyridin gibt man unter Feuchtigkeitsausschluss und Rühren bei -5° 6,0 g (31 mMol) p-Toluolsulfochlorid. Durch gute Kühlung von aussen wird die Temperatur unter 0° gehalten. Nach 15-30 Min. ist das Tosylchlorid vollständig gelöst. Der Ansatz bleibt weitere 2 Stdn. bei 0° stehen, und wird dann unter guter Kühlung vorsichtig mit 10 ccm Wasser versetzt, wobei die Temperatur unter 5° gehalten wird. Auf Zusatz von weiteren 120 ccm Wasser fällt ein helles Öl aus, das nach kurzer Zeit zu gelblichen Kristallen erstarrt. Diese werden abfiltriert, mit Wasser und wenig Methanol gewaschen und noch feucht in Methanol gelöst. Nach Abkühlung der Lösung auf -30° werden 4,77 g (53 %) farblose Kristalle vom Schmp. 105-108° gewonnen.

$C_{18}H_{19}O_3NS$ (329,4) Ber. C 65,64 H 5,82 N 4,25
Gef. C 65,64 H 5,89 N 4,47

Einw. 5,170 mg CO_2 12,430 mg H_2O 2,720 mg
Einw. 3,553 mg 0,148 ccm N_2 29/721

(Indolyl-(3)-propyl)-acetamido-malonsäuredimethylester nach der Tosylat-Methode

Unter Feuchtigkeitsausschluss wird aus 2,5 g (13 mMol) Acetamido-malonsäuredimethylester(65) und 0,3 g (13 mMol) Natrium in 15 ccm absol. Methanol eine Lösung von Natrium-acetamido-malonester hergestellt. Dazu gibt man 4,3 g (13 mMol) Homo-tryptophyltosylat und hält das Gemisch 18 Stdn. unter Rückfluss am Sieden. Im Lauf der Reaktion fällt ein Teil des gebildeten Natriumtosylats kristallin aus. Man dampft zur

Trockne ein, nimmt in 100 ccm Essigester auf und entfernt das Natriumtosylat durch 3-malige Extraktion mit je 30 ccm Wasser. Die Essigesterlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Essigesters bleibt ein Kristallbrei zurück, der scharf abgesaugt und mit Äther gewaschen wird. Das Rohprodukt (1,96 g) schmilzt von 90-140°. Es wird aus Methanol umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle werden mit 3 ccm Äther kurze Zeit digeriert. Ausbeute 1,08 g, (23 %; 11 % bezogen auf Homo-tryptophol) Schmp. 147-150°. Eine Mischschmelzprobe mit nach der Bromid-Methode gewonnenem Produkt zeigt keine Depression.

(Indolyl-(3)-propyl)-acetamido-malonsäure

2,75 g (7,9 mMol) 3-(Indolyl-(3))-propyl-acetamido-malonsäure-dimethylester werden in verd. Natronlauge (1,5 g) NaOH in 20 ccm Wasser 3 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Man erhält eine klare Lösung, die heiss mit Kohle behandelt, abfiltriert und nach dem Abkühlen mit 3,8 ccm konz. Salzsäure versetzt wird. Nach mehrstdg. Stehenlassen im Kühlschrank wird der helle Niederschlag abgesaugt, erst mit wenig eiskalter verd. Salzsäure und danach mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen bei 60° bleiben 2,3 g eines farblosen Pulvers zurück, das sich bei 130-137° unter Kohlendioxydabspaltung in N-Acetyl-dihomo-tryptophan verwandelt und dann dessen Schmelzpunkt zeigt (172°). Ausbeute 91 %.

DL-N-Acetyl-dihomo-tryptophan (5-(Indolyl-(3))-2-acetamido-valeriansäure)

2,1 g (6,6 mMol) 3-(Indolyl-(3))-propyl-acetamido-malonsäure werden in 18 ccm Wasser 4 Stdn. unter Rückfluss erhitzt. Die Substanz löst sich nicht vollständig. Nach 2 Stdn. ist die anfangs heftige Kohlendioxydentwicklung nahezu beendet. Die Kristalle der erkalteten Suspension werden abfiltriert und mit kaltem Methanol-Wasser (1:3) gewaschen. Ausbeute, nach Trocknen über Kalziumchlorid, 1,65 g farblose Kristalle (90 %) Schmp. 171-173°.

$C_{15}H_{18}O_3N_2$ (274,3) Ber. C 65,67 H 6,61 N 10,21
Gef. C 65,95 H 6,64 N 10,14

Einw. 4,939 mg CO_2 11,935 mg H_2O 2,930 mg
Einw. 3,589 mg 0,339 ccm N_2 27/717

DL-Dihomo-tryptophan

1,5 g (5,5 mMol) DL-N-Acetyl-dihomo-tryptophan werden in Natronlauge (0,90 g Natriumhydroxyd in 9 ccm Wasser) 24 Stdn. am Rückfluss erhitzt. Zur noch mässig warmen Lösung gibt man 1,3 ccm Eisessig, lässt erkalten und filtriert den käsigen Niederschlag ab. Nach dem Trocknen bleiben 1,16 g (91 %) eines feinkristallinen farblosen Pulvers. Schmp. 230-234° (Zers.) Zur Reinigung wird in sehr viel Methanol-Wasser (7:3) bis zur vollständigen Lösung gekocht. Nach mehrtägigem Stehenlassen scheidet sich daraus die Substanz in reiner Form ab. Schmp. 277-279° (Zers.).

$C_{13}H_{16}O_2N_2$ (232,3) Ber. C 67,22 H 6,94 N 12,06
Gef. C 66,76 H 6,87 N 11,97

Einw. 4,820 mg CO_2 11,790 mg H_2O 2,960 mg
Einw. 2,970 mg 0,330 ccm N_2 26/717

5-Äthyl-tryptophan

p-Äthyl-phenylhydrazin(67)

γ,γ-Dicarbmethoxy-γ-acetamido-butyraldehyd

Unter Feuchtigkeitsausschluss werden 0,5 g Natrium in 4 ccm absol. Methanol gelöst, mit 80 ccm Benzol versetzt, und nach Zugabe von 47,5 g (0,25 Mol) Acetamido-malonsäuredimethylester(65) auf 20° abgekühlt. Zu dieser Suspension lässt man unter Rühren mässig schnell die Lösung 17 ccm (0,25 Mol) frisch destillierten Acroleins in 17 ccm absol. Benzol tropfen. Unter Erwärmung geht dabei der ungelöste Anteil des Esters in Lösung. Durch gelegentliches Kühlen hält man die Temperatur der Lösung unter 35°. Die Lösung wird als solche eingesetzt und kann einige Zeit im Kühlschrank aufbewahrt werden.

p-Äthyl-phenylhydrazon des α,δ-Dicarbmethoxy-δ-acetamido-butyraldehyds

Die Benzollösung von 0,25 Mol des α,δ-Dicarbmethoxy-δ-acetamido-butyraldehyds wird mit 37 g (0,27 Mol) p-Äthyl-phenylhydrazin und 6 g Eisessig versetzt und unter Auskreisen des Reaktionswassers 8 Stdn. am Rückfluss erhitzt. Die anfangs farblose Lösung verfärbt sich dabei nach Orange. Sie bleibt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Auf Zusatz von 500 ccm Petroläther scheidet sich ein hellrot gefärbtes Öl ab, aus dem beim Stehenlassen im Kühlschrank und nach gelegentlichem Anreiben das Hydrazon im Laufe von 1-2 Tagen auskristallisiert+). Die blassrosa gefärbten Kristalle werden scharf abgesaugt, mit kaltem Äther gewaschen und getrocknet. Rohausbeute 83,2 g (84 %), Schmp. 108-114°. Das Rohprodukt kann in die Ringschlussreaktion eingesetzt werden. Zur Reinigung wurde eine Probe der Substanz aus Methanol-Wasser und Methanol umkristallisiert. Schmp. 111-116°.

$C_{18}H_{25}O_5N_3$ (3 3,4) Ber. C 59,49 H 6,93 N 11,56
Gef. C 59,16 H 6,70 N 11,57

Einw. 4,765 mg CO_2 10,335 mg H_2O 2,850 mg
Einw. 2,791 mg 0,301 ccm N_2 27/717

(5-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäuredimethylester

80,0 g (0,22 Mol) α,δ-Dicarbmethoxy-δ-acetamido-butyraldehyd-p-äthyl-phenylhydrazon werden in verd. Schwefelsäure (25 ccm konz. Schwefelsäure in 450 ccm Wasser) 4,5 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Aus dem dunklen Reaktionsgemisch scheidet sich eine braune Schmiere ab, die nach dem Abkühlen von der wässrigen Säure getrennt wird. Die Schmiere erstarrt kristallin beim Erwärmen auf dem Wasserbad. Die Kristalle werden zerdrückt, mit Wasser neutral gewaschen und in 800 ccm Methanol gelöst. Die heisse Lösung wird mit Aktivkohle versetzt und

---

+) Die Kristallisationsneigung des unreinen Hydrazons schwankt von Ansatz zu Ansatz sehr. Notfalls müssen Impfkristalle durch Behandlung von Proben mit Methanol bei -30° gewonnen werden.

abfiltriert. Nach mehrstündigem Stehenlassen im Kühlschrank wird der Niederschlag farbloser Kristalle abfiltriert und mit wenig kaltem Methanol gewaschen. Die Mutterlauge wird auf 60 ccm eingeengt und liefert dann eine weitere sehr reine Fraktion. Ausbeute 66,7 g (87 %), Schmp. 159-160°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 160-161°.

$C_{18}H_{22}O_5N_2$ (346,4) Ber. C 62,41 H 6,40 N 8,09
Gef. C 62,52 H 6,44 N 7,98

Einw. 4,814 mg CO_2 11,030 mg H_2O 2,770 mg
Einw. 3,237 mg 0,243 ccm N_2 30/717

(5-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäure

In die Lösung von 28,0 g Natriumhydroxyd in 280 ccm Wasser gibt man 53,5 g (0,15 Mol) (5-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäuredimethylester. Man erwärmt zum Sieden, wobei fast vollständige Lösung eintritt. Nach 3-stdg. Kochen unter Rückfluß wird von wenig Unlöslichem abfiltriert, das Filtrat auf 0° abgekühlt und mit 75 ccm konz. Salzsäure versetzt. Es fällt eine schmutzigweisse Schmiere aus, die durch Anreiben zur Kristallisation gebracht wird. Aus dem Überstand scheiden sich beim Stehenlassen im Kühlschrank noch weitere Kristalle ab. Die Kristalle werden abfiltriert, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und über Kalziumchlorid getrocknet. Ausbeute 43,8 g (85 %), Schmp. 128-137° (Zers.). Die Substanz wird als Rohprodukt weiterverarbeitet.

DL-N-Acetyl-5-äthyl-tryptophan

39,3 g (0,12 Mol) (5-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäure werden in 180 ccm Wasser unter Rühren und Rückfluss 2 Stdn. gekocht. Bei 100° setzt starke Kohlendioxydentwicklung ein und aus der anfänglich klaren Lösung scheidet sich ein hellbraunes Öl ab. Nach dem Erkalten wird das erstarrte Öl durch Zugabe von festem Natriumhydrogenkarbonat eben gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Das Filtrat wird mit konz. Salzsäure angesäuert. Dabei fällt eine helle, schwach rosa gefärbte Schmiere aus. Nach mehrstündigem Stehenlassen im Kühlschrank ist die Fällung vollständig. Die Schmiere wird abgetrennt und durch Erwärmen auf dem Wasserbad zur Kristallisation gebracht.

Die schwach rosa gefärbten Kristalle werden mit Wasser und wenig 50-proz. Methanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute 29,3 g (87 %), Schmp. 140-144°.
Zur Analyse wurde eine Probe aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Schmp. 142-144°.

$C_{15}H_{18}O_3N_2$ (274,3) Ber. C 65,67 H 6,61 N 10,21
Gef. C 65,84 H 6,67 N 10,23

Einw. 4,633 mg CO_2 11,175 mg H_2O 2,760 mg
Einw. 3,155 mg 0,301 ccm N_2 27/717

DL-5-Äthyl-tryptophan

18,8 g (68 mMol) DL-5-Äthyl-N-acetyl-tryptophan werden in verd. Kalilauge (19,0 g Kaliumhydroxyd in 250 ccm Wasser) 24 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Dabei tritt allmählich vollständige Lösung ein. Die mässig braun verfärbte Lösung wird heiss mit Kohle behandelt. Das Filtrat wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit dem Gemisch aus 19,5 ccm Eisessig mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt. Dabei fallen schmutzigweisse Kristalle aus, die nach mehrstündigem Stehenlassen im Kühlschrank abfiltriert, mit Wasser und Methanol gewaschen und danach getrocknet werden. Rohausbeute 14,5 g (91 %), Schmp. 238-250° (Zers.). Zur Reinigung wird das Rohprodukt in 1200 ccm Wasser gelöst und mit Kohle behandelt. Beim Abkühlen fällt DL-5-Äthyl-tryptophan in Form von farblosen, glänzenden Blättchen aus. Die Mutterlauge wird auf 200 ccm eingeengt und liefert eine weitere reine Fraktion. Schmp. 265-268° (Zers.).

$C_{13}H_{16}O_2N_2$ (232,3) Ber. C 67,22 H 6,94 N 12,06
Gef. C 67,07 H 6,91 N 11,81

Einw. 4,942 mg CO_2 12,140 mg H_2O 3,050 mg
Einw. 2,904 mg 0,314 ccm N_2 26/727

DL-7-Äthyl-tryptophan

o-Äthyl-phenylhydrazin(68)

o-Äthyl-phenylhydrazon des δ,δ-Dicarbomethoxy-δ-acetamido-butyraldehyds

Aus 25 g (0,13 Mol) Acetamido-malonsäuredimethylester(65), 8,8 ccm (0,13 Mol) Acrolein und der Lösung von 0,2 g Natrium

in 3 ccm absol. Methanol wird in 40 ccm absol. Benzol nach der auf S.65 gegebenen Anweisung γ,δ-Dicarbomethoxy-δ-acetamido-butyraldehyd dargestellt. Zu dieser Lösung werden 19,5 g (0,14 Mol) frisch destilliertes o-Äthyl-phenylhydrazin und 2,7 ccm Eisessig gegeben. Man erhitzt das Reaktionsgemisch 2 Stdn. unter Rückfluss zum Sieden, wobei das Reaktionswasser durch Auskreisen entfernt wird. Das Reaktionsgemisch färbt sich dabei zunehmend rot. Die abgekühlte Lösung wird mit 250 ccm Petroläther versetzt. Es fällt ein hellrotes Öl aus, das wenig Neigung zur Kristallbildung besitzt und sich beim Stehenlassen - auch im Kühlschrank - nach dunkelrot verfärbt. Das ölige Rohprodukt kann direkt der Indolcyclisierung unterworfen werden. Kristallisationsversuche mit Impfkristallen, die durch Behandeln von Proben mit Methanol und wiederholtes Abkühlen auf -30° gewonnen werden, sind wegen der geringen Haltbarkeit der Lösung wenig zweckmässig. Günstiger ist folgendes Verfahren:

Das Öl wird in 200 ccm Äther aufgenommen und mit insgesamt 100 ccm eiskalter 2n CH_3COOH ausgeschüttelt und danach mit kaltem Wasser und kalter Bikarbonatlösung neutral gewaschen. Darauf wird die Ätherlösung mit Natriumsulfat über Nacht getrocknet. Während des Trocknens kristallisiert ein Teil des Hydrazons aus. Nun wird abfiltriert und der Rückstand durch Extraktion mit Wasser vom Trockenmittel befreit+). Vom Äther bleibt wieder ein hellrotes Öl zurück, das beim längeren Stehenlassen im Kühlschrank nach Anspritzen mit Methanol und Impfen mit bereits kristallinem Hydrazon zum Teil kristallin wird. Die Kristalle werden abfiltriert und mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen. Ausbeute 30,4 g (62 %), Schmp. 80-89°. Die Substanz wird ohne weitere Reinigung verwendet. Zur Analyse wurde eine Probe mehrmals aus Methanol und Chloroform umkristallisiert. Schmp. 124-133°.

$C_{18}H_{25}O_5N_3$ (363,4) Ber. C 59,49 H 6,93 N 11,56
Gef. C 59,78 H 7,00 N 11,89

Einw. 4,847 mg CO_2 10,651 mg H_2O 3,030 mg
Einw. 2,825 mg 0,312 ccm N_2 28/723

+) Um Substanzverluste zu vermeiden, wurde auf diese sonst nicht übliche Weise verfahren.

(7-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäuredimethylester nach der Schwefelsäure-Methode

28,5 g (79 mMol) γ,γ-Dicarbmethoxy-δ-acetamido-butyraldehyd-o-äthyl-phenylhydrazon werden zusammen mit 150 ccm Wasser und 8,5 ccm konz. Schwefelsäure 4,5 Stdn. am Rückfluss erhitzt. Beim Erkalten setzt sich aus dem dunklen Reaktionsgemisch ein Konglomorat ebenfalls dunkler Kristalle ab. Diese werden zerrieben, mit Wasser neutral gewaschen und über Kalziumchlorid getrocknet. Rohausbeute 15,6 g (57 %), Schmp. 160-180°. Aus Methanol Kristalle vom Schmp. 181-183°. Von 14,1 g wurden dabei 9,1 g direkt und 0,5 g aus der Mutterlauge zurückerhalten. Zur Analyse wurde eine Probe aus Methanol weiter gereinigt. Schmp. 183-185°.

$C_{18}H_{22}O_5N_2$ (346,4) Ber. C 62,41 H 6,40 N 8,09
Gef. C 61,90 H 6,49 N 8,19

Einw. 5,039 mg CO_2 11,452 mg H_2O 2,920 mg
Einw. 2,994 mg 0,227 ccm N_2 28/724

(7-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäuredimethylester nach der Sulfosalizylsäure-Methode (7)

Ein aliquoter Teil, entsprechend 0,1 Mol, des rohen, öligen o-Äthyl-phenylhydrazons des γ,γ-Dicarbomethoxy-δ-acetamido-butyraldehyds wurde in dem Gemisch aus 20 g Sulfosalizylsäure, 180 ccm Isopropanol und 18 ccm Wasser 80 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 700 ccm Wasser zugesetzt. Dabei schied sich ein dunkles Öl ab, das zu einer partiell kristallinen Masse erstarrte. Diese wurde in Methanol gelöst, die Lösung mit Kohle behandelt und das Filtrat im Vakuum eingeengt, bis sich viel Kristallisat gebildet hatte. Danach wurde bis zur völligen Wiederauflösung erwärmt. Bei mehrstündigem Stehenlassen im Kühlschrank entstand ein Niederschlag, der abfiltriert, mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen und getrocknet wurde. Ausbeute 5,6 g (16 %), Schmp. 176-180°. Mischschmelzpunkt mit analysenreinem (7-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäuredimethylester ohne Depression.

(7-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäure

9,7 g (28 mMol) 7-Äthyl-skatyl-acetamido-malonsäuredimethylester werden in 60 ccm 10-proz. Natronlauge 5 Stdn. unter Rückfluss erhitzt. Der Ester löst sich innerhalb kurzer Zeit. Nach 5 Stdn. wird die Lösung mit Kohle behandelt, filtriert und nach dem Abkühlen mit 16,5 ccm konz. Salzsäure versetzt. Es fällt ein hellrosa gefärbtes Öl aus, das bei mehrstündigem Stehenlassen im Kühlschrank kristallin erstarrt. Die Kristalle werden zerrieben, mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 8,3 g (93 %), Schmp. 154-158° (Zers.).

DL-N-Acetyl-7-äthyl-tryptophan

Die Lösung von 7,7 g (24 mMol) 7-Äthyl-skatyl-acetamido-malonsäure in 90 ccm Wasser wird unter Rühren und Rückfluss zum Sieden erhitzt. Beim Erreichen des Siedepunkts setzt heftige Kohlendioxydentwicklung und Schaumbildung ein, die im Verlauf der Reaktion abklingt. Nach 4 Stdn. wird mit wenig Kohle behandelt. Das schwach rosa gefärbte Filtrat wird bei Raumtemperatur mit konz. Salzsäure angesäuert. Dabei entsteht ein Niederschlag schwach rosa gefärbter Kristalle, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen werden. Aus der Mutterlauge scheidet sich beim Stehenlassen im Kühlschrank noch eine kleine Fraktion farbloser, fast analysenreiner Kristalle ab. Gesamtausbeute 6,25 g (94 %), Schmp. 189-193°. Analysenprobe (aus Methanol-Wasser 1:1) Schmp. 193-195°.

$C_{15}H_{18}O_3N_2$ (274,3) Ber. C 65,67 H 6,61 N 10,21
Gef. C 65,94 H 6,63 N 10,26

Einw. 4,797 mg CO_2 11,585 mg H_2O 2,840 mg
Einw. 3,170 mg 0,306 ccm N_2 30/718

DL-7-Äthyl-tryptophan

5,8 g (21 mMol) DL-N-Acetyl-7-äthyl-tryptophan werden in verd. Natronlauge (6,0 g Natriumhydroxyd in 75 ccm Wasser) 24 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Am Ende der Reaktion wird die dunkelgelbe Lösung mit Kohle behandelt. Das Filtrat wird bei Raumtemperatur mit dem Gemisch aus 6,3 ccm Eisessig und dem gleichen Volumen Wasser versetzt. Es fällt ein feinkristalliner Niederschlag aus, der mit Wasser und Methanol gewaschen wird. Ausbeute 4,6 g (93 %), Schmp. 225-240°.

Zur Reinigung wird das Rohprodukt in 1200 ccm Methanol-Wasser (7:3) gelöst. Nach längerem Stehenlassen können ca. 1,9 g glänzende, farblose Blättchen abfiltriert werden. Schmp. 268-277° (Zers.). Eine weitere, feinkristalline Fraktion kann nach dem Einengen der Mutterlauge auf 250 ccm isoliert werden.

$C_{13}H_{16}O_2N_2$ (232,3) Ber. C 67,22 H 6,94 N 12,06
Gef. C 67,16 H 6,72 N 12,20

Einw. 4,914 mg CO_2 12,090 mg H_2O 2,950 mg
Einw. 3,110 mg 0,350 ccm N_2 29/719

m-Äthyl-phenylhydrazin

Die Darstellung erfolgte analog derjenigen von Phenylhydrazin (vgl.69).
71,1 g (0,58 Mol) m-Äthylanilin werden in 225 ccm verd. Salzsäure (1:1) gelöst und bei 0-5° mit einer Lösung von 42 g Natriumnitrit in 115 ccm Wasser diazotiert. Die frisch bereitete Diazoniumchloridlösung gibt man rasch in eine kalte, gesättigte Lösung von 180 g Natriumsulfit. Nun setzt man unter Rühren mässig schnell 115 ccm konz. Salzsäure zu. Die Farbe der Lösung schlägt dabei von rot nach orange um. Danach erhitzt man auf dem Wasserbad bis nahe zum Sieden, fügt einige ccm Eisessig zu und hellt die Lösung durch Zusatz von einigen Spatelspitzen Zinkstaub auf. Die Lösung wird heiss filtriert und mit 350 ccm konz. Salzsäure versetzt. Nach dem Erkalten werden die Kristalle von m-Äthyl-phenylhydrazinhydrochlorid abgesaugt, mit verd. Salzsäure (1:3) gewaschen und im Scheidetrichter mit 175 ccm 4n NaOH unter Äther zersetzt. Die Ätherphase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch 2-mal mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der Ätherlösung mit Kaliumkarbonat und dem Abdestillieren des Äthers destilliert das m-Äthyl-phenylhydrazin bei 0,5 Torr von 86-89°. n_D^{22} 1,5743. Ausbeute 41,2 g (51 %) Sulfat: Schmp. 198-205° (Zers.).

m-Äthyl-phenylhydrazon des γ,γ-Dicarbomethoxy-δ-acetamido-butyraldehyds

Aus 47,5 g (0,25 Mol) Acetamido-malonsäuredimethylester(65), 17 ccm (0,25 Mol) frisch destilliertem Acrolein und der Lösung von 0,5 g Natrium in 4 ccm absol. Methanol wird in 80 ccm absol. Benzol unter Feuchtigkeitsausschluss nach der S.65 gegebenen Anweisung γ,γ-Dicarbomethoxy-δ-acetamido-butyraldehyd dargestellt. Zu dieser Lösung gibt man 37,0 g (0,27 Mol) m-Äthyl-phenylhydrazin und 5,5 ccm Eisessig. Danach wird die Lösung 7 Stdn. unter Rückfluss und Auskreisen des Reaktionswassers gekocht. Aus der abgekühlten Lösung fällt beim Zusatz von 700 ccm Petroläther ein orange gefärbtes Öl aus. Das rohe Hydrazon zeigt wenig Neigung zur Kristallisation. Es lässt sich - möglichst frisch - mit guten Ausbeuten (80 %) in das Indolderivat umwandeln. Kristallines Hydrazon gewinnt man durch Anreiben des öligen Produkts mit sehr wenig Methanol und Impfkristallen (aus Aceton-Petroläther oder aus Methanol bei -30°) und Stehenlassen im Kühlschrank. Wenn dies nicht gelingt, wird das rohe Hydrazon in Aceton aufgenommen und daraus mit Petroläther fraktioniert gefällt. Die einzelnen Fraktionen werden wie oben behandelt. Die Kristalle werden abfiltriert und mit kaltem Äther gewaschen. Ausbeute (fraktioniert aus Aceton-Petroläther) 58,8 g (67 %), Schmp. 64-80°. Zur Reinigung wurde aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 105-112°. Eine Probe wurde zur Analyse mehrmals aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 110-113°.

$C_{18}H_{25}O_5N_3$ (363,4) Ber. C 59,49 H 6,93 N 11,56
Gef. C 59,74 H 6,88 N 11,78

Einw. 5,192 mg CO_2 11,365 mg H_2O 3,190 mg
Einw. 3,171 mg 0,364 ccm N_2 28/724

In einem Parallel-Ansatz wurde die Kristallisation mit Impfkristallen aus methanolischer Lösung und durch Anreiben der Hauptmenge mit Impfkristallen und sehr wenig Methanol erreicht. Ausbeute 52 %, Roh-Schmp. 45-60°.

Indolcyclisierung des m-Äthyl-phenylhydrazons des δ,δ-Dicarbomethoxy-γ-acetamido-butyraldehyds

36,3 g (0,1 Mol) δ,δ-Dicarbomethoxy-γ-acetamido-butyraldehyd-m-äthyl-phenylhydrazon werden in verd. Schwefelsäure (10 ccm konz. H_2SO_4 in 220 ccm Wasser) 4,5 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Aus dem Reaktionsgemisch scheidet sich beim Abkühlen ein dunkles Öl ab, das spontan kristallisiert. Die Kristalle werden zerkleinert, mehrmals mit kaltem Wasser und schliesslich mit Methanol gewaschen und getrocknet. Rohausbeute, hellbraune Kristalle 29,4 g (85 %), Schmp. 64-80°.

Zur Reinigung wurde das rohe Isomerengemisch aus Methanol umkristallisiert, in dem es sich mässig gut löste und nur langsam wieder auskristallisierte, Schmp. 85-125°. Bei dem Versuch, das Gemisch durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol zu trennen, musste die Mutterlauge mehrmals eingeengt werden, da sonst keine weitere Kristallbildung eintrat. Dabei wurden Schmelzbereiche von 85-130°, von 125-160°, von 150-190° und von 165-200° gefunden. Versuche, einzelne Fraktionen fraktioniert umzukristallisieren, führten praktisch nicht weiter. Lediglich aus mengenmässig geringfügigen Fraktionen, die zwischen 160 und 200° schmolzen, konnten wenige Milligramm Kristallisat vom Schmelzpunkt 194-200° gewonnen werden. Versuche zur fraktionierten Kristallisation aus Essigester und Essigsäuremethylester brachten keine besseren Ergebnisse.

Bei Versuchen, das Gemisch auf papierchromatographischem Wege zu trennen, wurden verschiedene Laufmittel verwendet und zur Kontrolle jeweils das bekannte Isomerengemisch der 4- und 6-(Methyl-skatyl)-acetamido-malonsäurediäthylester mitchromatographiert. Die Trennung gelang jedoch in keinem Falle. Ebenso blieben dünnschicht-chromatographische Versuche an Aluminiumoxyd mit verschiedenen Laufmitteln ohne Erfolg. Versuche, das Gemisch mit Hilfe des Zonenschmelzverfahrens zu trennen, verliefen ebenso negativ wie gaschromatographische Trennungsversuche.

Versuch zur Anlagerung von Formaldehyd an ω-Hydroxy-acetophenon(73)

3,4 g (25 mMol) ω-Hydroxy-acetophenon(71) wurden in 150 ccm 66-proz. Methanol gelöst und in einen Dreihalskolben gegeben, der mit Rückflusskühler, Gaseinleitungsrohr und Rührer ausgestattet war. Es wurden 4,7 g (50 mMol) einer 32-proz. Formaldehydlösung zugegeben, durch Überleiten von Stickstoff die Luft aus dem Kolben verdrängt und das Reaktionsgemisch auf einem Wasserbad von 75° erwärmt. Nachdem in einer Probe von 2 ccm der relative Formaldehydgehalt der Lösung nach der Sulfitmethode bestimmt worden war(72), wurde durch Zugabe von 0,25 g Bleihydroxyd als Katalysator die Reaktion gestartet. Nach 17 Min. waren 55 % des eingesetzten Formaldehyds verbraucht. Durch Zugabe von 2 ccm 2n H_2SO_4 wurde die Kondensation abgebrochen, das Reaktionsgemisch rasch abgekühlt und mit 0,5 g festem Kalziumcarbonat versetzt. Danach wurden die anorganischen Salze abfiltriert und die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Sirupkonsistenz eingeengt. Der helle Sirup wurde in Dimethylformal aufgenommen und zum langsamen Abdunsten des Lösungsmittels stehengelassen. Die dabei erwartete Kristallbildung trat jedoch auch nach mehrmaligem Wiederholen der Operation nicht ein.

Zur Kontrolle wurden Proben der Papierchromatographie unterworfen. In Methanol-Wasser (1:1) zeigten Ausgangsmaterial und Produkt gleiche Rf-Werte. Mit Isopropanol-Benzol-Wasser (5:1:1) wurde im absteigenden Papierchromatogramm Trennung erreicht. Reines Ausgangsmaterial und ein grosser Anteil in den Proben zeigten den Rf-Wert 0,9. In den Proben war ausserdem eine Substanz mit dem Rf-Wert 0,65 enthalten, die mit TTC bei Raumtemperatur Rotfärbung(70) und mit Disches Reagenz(74) in der Wärme blasse Gelbfärbung ergab.

Derselbe Versuch wurde mit prinzipiell demselben Verlauf mehrmals wiederholt, ohne dass eine kristalline Substanz gewonnen werden konnte. Mit 150 ccm 66-proz. Tetrahydrofuran wurde unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen in 19 Min. ein Formaldehydverbrauch von 66 % erreicht. Kristalline Substanz konnte aber auch in diesem Versuch nicht isoliert werden.

2-Carbäthoxy-4-keto-4-(indolyl-(3))-buttersäureäthylester

2,1 g (13mMol) Malonsäurediäthylester wurden in 50 ccm Tetrahydrofuran mit 0,3 g (13 mMol) Natrium unter Feuchtigkeitsausschluss zum Natrium-malonsäurediäthylester umgesetzt. Zu der kolloidalen Lösung wurden 2,5 g (13 mMol) 3-Chloracetylindol(36) und 0,6 g Kaliumbromid gegeben. Dann wurde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, bis nach 1,2 Stdn. mit Wasser versetzte Proben der Reaktionslösung neutrale Reaktion zeigten. Anschliessend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es blieb ein hellbraunes Öl zurück, das nach einiger Zeit partiell kristallin wurde. Der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen und der anfangs klaren Lösung so lange Benzol zugefügt, bis keine dunklen Verunreinigungen mehr ausfielen. Die Verunreinigungen wurden abfiltriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, wobei ein heller Kristallbrei zurückblieb. Die Reinigung eines kleinen Teils des Reaktionsprodukts gelang durch vielfach wiederholte fraktionierte Fällung mit Wasser aus konzentrierter methanolischer Lösung.Schmp.96°

$C_{17}H_{19}O_5N$ (317,3) Ber. C 64,34 H 6,04 N 4,41
Gef. C 64,49 H 6,01 N 4,73

Einw. 4,541 mg CO_2 10,730 mg H_2O 2,440 mg
Einw. 3,516 mg 0,157 ccm N_2 28/709

Mit Äthanol als Lösungsmittel wurde bei der Kondensation von 3-Chloracetyl-indol mit Natrium-malonester ein dunkles Öl als Reaktionsprodukt erhalten, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Versuche zur Darstellung von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäurediäthylester

a) In Dioxan

In absol. Alkohol wurde aus 0,76 g (33 mMol) Natrium und 5,5 g (34 mMol) Malonsäurediäthylester unter Feuchtigkeitsausschluß die Natriumverbindung hergestellt und das Lösungsmittel durch absol. Dioxan verdrängt. Anschliessend wurde der Natrium-malonsäurediäthylester in 20 ccm absol. Dioxan suspendiert. Dazu wurde unter Rühren bei Raumtemperatur langsam die Lösung von 6,8 g (34 mMol) Indolyl-(3)-glyoxylchlorid(37) in 35 ccm

absol. Dioxan zugetropft. Das Gemisch erwärmte sich bei der Zugabe und wurde durch leichtes Kühlen unter 35° gehalten. Die Suspension nicht vollständig gelösten Indolyl-(3)-glyoxylchlorids ging während einer Stunde Rührens in die Suspension einer lockeren bräunlichen Substanz über, deren Hauptteil jedoch gelöst blieb. Der Niederschlag wurde abzentrifugiert. Der Überstand wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Als Rückstand blieb ein braunes, leichtbewegliches Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

b) In Tetrahydrofuran

α) Aufarbeitung über das Enolat

Unter Feuchtigkeitsausschluss wurden 8,0 g (50 mMol) Malonsäurediäthylester in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 1,1 g (50 mMol) feingeschnittenem Natrium zum Natrium-malonsäurediäthylester umgesetzt. Zu der kolloidalen Lösung wurde bei 0-5° unter Rühren die Lösung von 5,2 g (25 mMol) Indolyl-(3)-glyoxylchlorid(37) in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran langsam zugegeben. Nach 3-stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der schmierig kristalline Rückstand wurde mit 80 ccm kalter 2n H_2SO_4 verrührt und die entstandene Suspension mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde abgetrennt und mit 4n Sodalösung extrahiert. Der sodaalkalische Extrakt wurde auf pH 7 gebracht und mit dem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung versetzt. Es entstand ein orange gefärbter Niederschlag, der abfiltriert und getrocknet wurde (19,8 g unreines Rohprodukt).
Zur Reinigung wurden Proben des Kondensationsprodukts in Sodalösung aufgenommen, danach die Sodalösung mit Äther gewaschen, durch Ansäuern das Enol wieder freigesetzt und seinerseits mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, wobei jeweils ein rotes Öl zurückblieb, das nach einiger Zeit zu gelben Kristallen erstarrte, Schmp. 210°. Mischproben mit Indolyl-(3)-glyoxylsäure(75) zeigten keine Schmelzpunktdepression. Das papierchromatographische Verhalten der Substanz war ebenfalls identisch mit demjenigen von Indolyl-(3)-glyoxylsäure.

ß) Aufarbeitung unter Vermeidung von Wasser

Unter Feuchtigkeitsausschluss wurden 8,0 g (50 mMol) Malonsäurediäthylester in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 1,1 g (50 mMol) feingeschnittenem Natrium zum Natrium-malonsäurediäthylester umgesetzt. Die kolloidale Lösung des Natriummalonesters wurde bei 0-5° unter Rühren langsam in die Lösung von 5,2 g (25 mMol) Indolyl-(3)-glyoxylchlorid(37) in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran eingetropft. Nach dem Zusammengeben wurde das Reaktionsgemisch 3 Stdn. bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Es blieb ein pastöser Rückstand, der nach einiger Zeit kristallin wurde. Der Rückstand wurde in wenig absol. Alkohol gelöst und mit absol. alkoholischer HCl auf pH 6 gebracht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum blieben 10,7 g Rohprodukt. Aus dem Ätherextrakt einer Probe des Rohprodukts wurden Kristalle vom Schmelzpunkt 170-182° gewonnen, die, aus Äthanol umkristallisiert, bei 186° schmolzen und im Gemisch mit authentischem Indolyl-(3)-glyoxylsäureäthylester(75) keine Schmelzpunktdepression zeigten. Rohprodukt, das zur Entfernung überschüssigen Malonesters mit warmem 50-proz. Äthanol extrahiert wurde, lieferte Kristalle vom Schmelzpunkt 180°. Aus Alkohol umkristallisiert schmolz die Substanz bei 186° und zeigte im Gemisch mit Indolyl-(3)-glyoxylsäureäthylester ebenfalls keine Schmelzpunktdepression.

Nachweis der Existenz von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäurediäthylester durch Ketospaltung des rohen Kondensationsprodukts zu 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan

8,5 g (53 mMol) Malonsäurediäthylester wurden in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss mit 1,2 g (52 mMol) Natrium umgesetzt. Die kolloidale Lösung des Natrium-malonesters wurde bei 0° langsam zu der Lösung von 10,8 g (52 mMol) Indolyl-(3)-glyoxylchlorid(37) in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran zugetropft. Es wurde 2 Stdn. bei Raumtemperatur weitergerührt und danach das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das rohe Kondensationsprodukt wurde in einem

Gemisch aus 60 ccm Eisessig, 7,5 ccm konz. H_2SO_4 und 40 ccm Wasser(38) 1,75 Stdn. unter Rückfluss erhitzt, wobei sich die Lösung stark dunkel verfärbte. Die abgekühlte Lösung wurde mit kalter 5n NaOH alkalisch gemacht und mehrmals mit Äther extrahiert. Dabei blieb viel dunkles Harz ungelöst. Der getrocknete Ätherextrakt (Na_2SO_4) lieferte nach dem Abdampfen des Lösungsmittels einen dunkelbraunen Rückstand. Dieser wurde in methanolischer Lösung mit Kohle behandelt. Nach dem Abtrennen von Kohle und Lösungsmittel blieb eine gelbe Substanz vom Schmelzpunkt 160-172° zurück. Die Substanz liess sich aus viel heissem Wasser und ebenso aus siedendem Ligroin (120°) umkristallisieren. Goldgelbe Blättchen aus Ligroin, Schmp. 183-184°. Die Substanz ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr leicht löslich. Zur Analyse wurde die Substanz aus sehr wenig Methanol umkristallisiert, Schmp. 183-184°.

$C_{11}H_9O_2N$ (187,2) Ber. C 70,58 H 4,85 N 7,48
Gef. C 70,26 H 4,81 N 7,27

Einw. 4,842 mg CO_2 12,465 mg H_2O 2,080 mg
Einw. 5,161 mg 0,333 ccm N_2 27/730

Versuch zur Ermittlung optimaler Reaktionsbedingungen für die Ketospaltung rohen (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäurediäthylesters zu 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan

Unter Feuchtigkeitsausschluss wurde aus 3,2 g (20 mMol) Malonsäurediäthylester und 0,46 g (20 mMol) Natrium in 30 ccm absol. Tetrahydrofuran eine kolloidale Lösung von Natrium-malonsäurediäthylester hergestellt. Zu der Lösung wurde unter Rühren bei Raumtemperatur langsam die Lösung von 4,2 g (20 mMol) Indolyl-(3)-glyoxylchlorid(37) in 70 ccm absol. Tetrahydrofuran getropft und das Reaktionsgemisch noch 1 Std. weitergerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum blieb ein gelbbrauner, pastöser Rückstand. Fünf gleichgrosse Proben des rohen Kondensationsprodukts wurden in kleine Kölbchen gegeben, die mit Luftkühlern versehen waren. Die einzelnen Proben wurden jeweils mit einem Gemisch aus 6 ccm Eisessig, 4 ccm Wasser und steigenden Zusätzen von 0,0; 0,25; 0,5; 0,75 und 1,5 ccm konz. H_2SO_4 versetzt und in ein siedendes Wasserbad

eingehängt. Nach 15, 45, 100 und 160 Minuten wurde den einzelnen Ansätzen je 1 ccm entnommen, dieser mit 5n NaOH alkalisch gemacht und die Probe mit 2 ccm Äther extrahiert. Annähernd gleiche Mengen der Ätherextrakte wurden vergleichend untereinander und im Vergleich mit reinem 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan in Methanol-Wasser (1:1) papierchromatographiert. Die Substanzflecke wurden an ihrer Fluoreszenz bzw. Löschung im vollen Quarzlampen-UV und im UV-Licht von 254 m erkannt. Das Ergebnis bezüglich des gesuchten 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan ist in der beigefügten Tabelle angegeben.

	Reaktionsdauer (Min.)			
H_2SO_4-Zusatz (ccm)	15	45	100	160
1,0	-	-	-	-
0,75+)	-	(+)	-	-
0,5	-	(+)	-	-
0,25	+	++	+	-
0,0	-	-	-	(+)

\- = kein Diketon nachweisbar (+) = wenig Diketon nachweisbar
\+ = Diketon gut nachweisbar

+) Hydrolysengemisch nach Walker und Hauser(38).

Ketospaltung rohen (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäure-diäthylesters unter optimalen Bedingungen

6,1 g (38 mMol) Malonsäurediäthylester wurden in 80 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 0,87 g (38 mMol) Natrium unter Feuchtigkeitsausschluss zum Natrium-malonester umgesetzt. Dazu wurde die Lösung von 7,3 g (35 mMol) Indolyl-(3)-glyoxylchlorid(37) in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran gegeben. Nach kurzem Stehenlassen wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das pastöse Reaktionsprodukt wurde in dem Gemisch aus 60 ccm Eisessig, 40 ccm Wasser und 2,5 ccm konz. H_2SO_4 35 Min. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde danach auf 5° abgekühlt, unter Kühlung mit 5n NaOH alkalisch gemacht und 3-mal mit insgesamt 150 ccm Äther extrahiert.

Der getrocknete Ätherextrakt (Na_2SO_4) wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand mit 300 ccm siedendem Ligroin (120°) extrahiert und die Lösung vom harzigen Rückstand dekantiert. Beim Abkühlen kristallisierten aus der Ligroinlösung 0,77 g 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan (11 %), Schmp. 175-180°. Zur Reinigung wurde mehrmals aus Ligroin umkristallisiert, Schmp. 182-184°. Mischschmelzpunkt mit analysenreinem 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan ohne Depression.

Ketospaltung rohen (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäure-di-t-butylesters

a) Malonsäure-di-t-butylester

Die Darstellung erfolgte analog derjenigen des Äthyl-t-butyl-malonesters nach Breslow, Baumgarten und Hauser(39) (vgl.auch 40). 31,1 g (0,42 Mol) absol. t-Butanol wurden in 100 ccm absol. Äther zusammen mit 51 g (0,42 Mol) trockenem, frisch destilliertem Dimethylanilin unter Rückfluss zum Sieden erwärmt. Nach dem Entfernen der Heizquelle wurde die Lösung von 28 g (0,2 Mol) Malonsäure-dichlorid(76) in 35 ccm absol. Äther so zugetropft, dass das Gemisch am Sieden blieb. Danach wurde noch 3 Stdn. unter Rückfluss erhitzt. Im Laufe der Reaktion trat plötzlich Kristallisation von Dimethylaniliniumhydrochlorid ein, bei der die Siedetemperatur von 54° auf 36° sank, wodurch ein heftiger Siedeverzug ausgelöst wurde. Das Gemisch blieb über Nacht bei Raumtemperatur stehen und wurde danach mit 50 ccm Wasser versetzt. Die Ätherschicht wurde abgetrennt und mit 20-ccm-Portionen von 2n H_2SO_4 so oft ausgewaschen, bis in den sauren Extrakten auf Zusatz von Alkali keine Trübung mehr auftrat. Anschliessend wurde die Ätherschicht mit Bikarbonatlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Vertreiben des Äthers im Vakuum wurde der Rückstand über eine Vigreux-Kolonne destilliert. Kp_{10} 91-93°, Ausbeute 24 g (52 %).

b) Ketospaltung in benzolischer Lösung mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator

Zu 5,4 g (25 mMol) Di-t-butyl-malonester in 40 ccm absol. Tetrahydrofuran wurden unter Feuchtigkeitsausschluss 0,55 g (24 mMol) feingeschnittenes Natrium gegeben. Nach 12 Stdn.

wurde die Umsetzung durch gelindes Erwärmen zu Ende geführt. Zur kolloidalen Lösung der Natriumverbindung wurde bei Raumtemperatur die Lösung von 5 g (24 mMol) Indolyl-(3)-glyoxylchlorid(37) in 40 ccm absol. Tetrahydrofuran gegeben, wobei leichte Erwärmung eintrat. Das Gemisch wurde unter gelegentlichem Umschütteln noch 1 Std. bei Raumtemperatur gehalten, danach das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, wobei ein hellbraunes Öl zurückblieb. Der rohe (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäurediäthylester wurde mit 100 ccm Benzol versetzt. Durch Zusatz von 20 ccm absol. Dioxan wurde vollständige Lösung erreicht. Anschliessend wurd 1 g p-Toluolsulfonsäure zugegeben und die Lösung unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch färbte sich dabei stark dunkel und im Laufe einer Stunde trat weitgehend Verharzung und die Bildung dunkler Krusten ein. Die abgekühlte Lösung wurde von den Harzen dekantiert, diese mit wenig Benzol gewaschen, die vereinigten benzolischen Lösungen mit 20 ccm Bikarbonatlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum blieb ein geringer öliger Rückstand. Dieser wurde gemeinsam mit den Harzen und Krusten aus dem Reaktionsgefäss mit siedendem Ligroin (120°) extrahiert. In dem Extrakt liess sich papierchromatographisch kein 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan nachweisen.

c) Ketospaltung in Eisessig unter Zusatz von Acetanhydrid mit konz. Schwefelsäure als Katalysator

α) Bei 90°

3,2 g (15 mMol) Malonsäure-di-t-butylester wurden unter Feuchtigkeitsausschluss in 25 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 0,34 g (15 mMol) Natrium zum Natrium-malonsäure-di-t-butylester umgesetzt (s.u.S.81). Dazu wurde die Lösung von 2,9 g (14 mMol) Indolyl-(3)-glyoxylchlorid(37) in 25 ccm absol. Tetrahydrofuran gegeben. Nach 1-stdg. Stehenlassen wurde die Lösung halbiert und von beiden Hälften das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Die eine Hälfte des rohen Esters (7 mMol) wurde in einem abgeschlossenen Kolben in dem Gemisch aus 60 ccm Eisessig, 2 ccm Acetanhydrid und 0,5 ccm konz. H_2SO_4 auf 90° erhitzt. Dabei

setzte Gasentwicklung ein. Die freigesetzten Gase wurden über gesättigter Kochsalzlösung aufgefangen. Nachdem während 30 Min. 340 ccm Gas (knapp 50 % der berechneten Menge) aufgefangen waren, wurde das Reaktionsgemisch auf 0° abgekühlt, mit 5n NaOH alkalisch gemacht und mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wurde verworfen, der Essigesterextrakt und ein dunkler Rückstand im Reaktionsgefäss zurückbehalten. Der Essigesterextrakt wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es blieb ein gelbes Harz zurück, das in siedendem Ligroin (120°) aufgenommen wurde. Beim Abkühlen der Ligroinlösung erschienen 100 mg goldgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 181-183°. Der Rückstand aus dem Reaktionsgefäss wurde mit siedendem Benzol extrahiert. Die benzolische Lösung wurde dekantiert und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum blieb ein zähes dunkles Öl zurück, das mit siedendem Ligroin extrahiert wurde. Die siedendheisse Ligroinlösung wurde von unlöslichen Harzen dekantiert und lieferte beim Abkühlen 120 mg goldgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 175-181°. Gesamtausbeute 16 %. Die Identität der beiden Fraktionen mit 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan wurde durch Mischschmelzpunkt und papierchromatographisch bewiesen.

ß) Bei 130° in grösserer Verdünnung und mit erhöhtem Katalysatorzusatz

Die zweite Hälfte des Rohkondensats aus Versuch α) (7 mMol) wurde in derselben Apparatur in einem Gemisch aus 130 ccm Eisessig, 2 ccm Acetanhydrid und 1,5 ccm konz. H_2SO_4 auf 130° erhitzt. Es trat rasch lebhafte Gasentwicklung ein, wobei sich das Reaktionsgemisch stark dunkel färbte. Nach 15 Min. waren 350 ccm Gas (gut 50 % der berechneten Menge) freigesetzt. Danach wurde wie in Versuch α) verfahren. Der Essigesterextrakt des abgekühlten und alkalisch gemachten Reaktionsgemisches lieferte nach dem Trocknen und Vertreiben des Lösungsmittels einen dunklen harzigen Rückstand, aus dem sich mit siedendem Ligroin kein Diketon extrahieren liess. Aus einem festen dunklen Rückstand, der sich - wie im Versuch α) - beim Alkalisieren aus dem Reaktionsgemisch abschied, konnte ebenfalls kein Diketon isoliert werden.

f) Bei 110° in konzentrierterer Lösung mit vermindertem Katalysatorzusatz

8,0 g (37 mMol) Malonsäure-di-t-butylester wurden unter Feuchtigkeitsausschluss in 60 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 0,85 g (37 mMol) Natrium zum Natrium-malonsäure-di-t-butylester umgesetzt. Dazu wurde die Lösung von 7,5 g (36 mMol) Indolyl-(3)-glyoxylchlorid(37) in 60 ccm absol. Tetrahydrofuran gegeben, das Gemisch 1 Std. stehengelassen und danach das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der rohe (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäure-di-t-butylester wurde in dem Gemisch aus 100 ccm Eisessig, 2 ccm Acetanhydrid und 0,5 ccm konz. H_2SO_4 gelöst und auf 110° erhitzt. Es trat lebhafte Gasentwicklung ein. Nach 45 Min. waren 1,6 l Gas aufgefangen (45 % der berechneten Menge). Danach wurde die Lösung abgekühlt und unter Kühlung mit 5n NaOH alkalisch gemacht. Dabei schied sich ein dunkler, harziger Niederschlag ab, der abfiltriert und zurückbehalten wurde. Das alkalische Filtrat wurde mit Essigester extrahiert, die wässrige Phase verworfen, der Essigesterextrakt mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der gelbe, harzige Rückstand wurde mit 400 ccm siedendem Ligroin (120-140°) extrahiert und die siedendheisse Lösung von einem dunklen Rückstand dekantiert. Beim Abkühlen schieden sich daraus goldgelbe Kristalle ab, die abfiltriert, mit warmem Ligroin gewaschen und getrocknet wurden; 275 mg, (Schmp. 180-184°), Mischschmelzpunkt mit reinem 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan ohne Depression. Der dunkle Niederschlag aus dem alkalisierten Reaktionsgemisch wurde mit 200 ccm siedendem Benzol extrahiert, die Lösung von unlöslichen Harzen dekantiert, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der dunkle Rückstand wurde mit 400 ccm siedendem Ligroin extrahiert und die Lösung vom Unlöslichen dekantiert. Beim Abkühlen schieden sich aus der Lösung goldgelbe Kristalle ab, die abfiltriert, mit warmem Ligroin gewaschen und getrocknet wurden; 260 mg, (Schmp. 174-180°), Mischschmelzpunkt mit reinem 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan ohne Depression. Gesamtausbeute 8 %.

Darstellung von 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3-triphenyl-phosphazino-propan (vgl.44)

Die Lösung von 6,4 g (30 mMol) 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3-diazo-propan(42) in 25 ccm absol. Dioxan wurde unter Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur zu der Lösung von 9,2 g (35 mMol) Triphenylphosphin in 35 ccm Dioxan gegeben. Die Lösung färbte sich dunkelbraun, ohne sich zu erwärmen. Nach 4-stdg. Stehenlassen im Kühlschrank wurden aus einer Probe nach Zusatz von Äther Impfkristalle isoliert. In der Dioxanlösung bildeten sich nach dem Impfen ebenfalls Kristalle. Durch portionenweise Zugabe von Äther und weiteres Kühlen wurde die Ausbeute an kristalliner Substanz vergrössert. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute 13,0 g (91 %) okerfarbene Kristalle, Schmp. 136-140°. Zur Reinigung wurde aus absol. Äthanol umkristallisiert, Schmp. 141-144°.

$C_{29}H_{22}O_2N_3P$ (475,5) Ber. C 73,25 H 4,61 N 8,84 P 6,25
Gef. C 73,51 H 4,75 N 8,90 P 6,61

Einw. 4,641 mg CO_2 12,500 mg H_2O 1,970 mg
Einw. 3,427 mg 0,286 ccm N_2 27/716
Einw. 8,512 mg 38,740 mg Am. Phosph.Molybd.

Versuch zur Hydrolyse und gleichzeitigen modifizierten Wolff-Kishner-Reduktion von 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3-triphenylphosphazino-propan zu 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan (vgl.44)

2,0 g (4,2 mMol) des Triphenylphosphazins wurden in 50 ccm 80-proz. Methanol gelöst und dazu 2,5 ccm 2n NaOH gegeben. Die Lösung wurde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei sie sich rasch dunkel verfärbte. Nach 2 Stdn. wurde das Hydrolysengemisch abgekühlt und mit 2n H_2SO_4 neutralisiert. Dabei schied sich ein dunkles Öl ab. Die überstehende Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der dunkle Rückstand mit siedendem Ligroin (120°) extrahiert. Es entstand eine gelbe, von Öltropfen getrübte Lösung, die von viel dunklem Rückstand und einem hellen Ölfilm, der sich an der Gefässwand gebildet hatte, dekantiert wurde. Beim Abkühlen schied

sich aus dem Ligroin eine weitere Menge hellen Öles ab, es bildeten sich jedoch keine Kristalle. Eine Probe des Öles wurde in Methanol-Wasser (1:1) papierchromatographiert. Dabei konnte kein 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan nachgewiesen werden. Auch in dem dunklen Öl, das sich beim Neutralisieren aus dem Reaktionsgemisch abgeschieden hatte, konnte kein Diketon nachgewiesen werden.

1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan durch Umsetzung von 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3-diazo-propan mit Jodwasserstoffsäure (vgl.45)

18,7 g (88 mMol) 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3-diazo-propan(42) werden in einem 3-l-Kolben in 1,6 l siedendem Chloroform gelöst. Dann wird auf 10° abgekuhlt und 90 ccm 57-proz. Jodwasserstoffsäure in Portionen so zugegeben, dass die Stickstoffentwicklung nicht zu stürmisch verläuft. Es tritt leichte Erwärmung und Jodausscheidung ein. Nach wenigen Minuten ist die Stickstoffentwicklung abgeklungen. Anschliessend wird 3-mal mit je 150 ccm Wasser extrahiert, danach die dunkle Lösung bis zum Verschwinden der Jodfarbe mehrmals mit Natriumthiosulfatlösung und schliesslich mit Wasser gewaschen. Die Lösung wird mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das kristalline Rohprodukt wird in möglichst wenig heissem Benzol aufgenommen. Beim Abkühlen erscheinen aus der Lösung goldgelbe Kristalle, die abfiltriert, mit wenig kaltem Benzol gewaschen und über Paraffin im Vakuum getrocknet werden. (9,8 g, Schmp. 179-182°.) Aus der Mutterlauge wird eine weitere Fraktion gewonnen (2,5 g, Schmp.178-181°), Gesamtausbeute 74 %. Das isolierte 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan gibt in Mischproben mit den Produkten aus der Ketospaltung von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonestern keine Schmelzpunktdepression, und ist im papierchromatographischen Verhalten mit diesen identisch.

2-(Indolyl-(3))-3-methyl-chinoxalin

0,31 g (1,6 mMol) 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan wurden zusammen mit 0,19 g (1,6 mMol) o-Phenylendiamin in 6 ccm absol. Alkohol 6 Stdn. unter Rückfluss erhitzt. Aus dem

dunklen Reaktionsgemisch wurde nach dem Abkühlen ein hellgelber Niederschlag abfiltriert und mit Alkohol gewaschen. Ausbeute 0,37 g (87 %), Schmp. 283-285°. Zur Reinigung wurde die Substanz aus Essigester umkristallisiert, Schmp. 284-286°.

$C_{17}H_{13}N_3$ (259,3) Ber. C 78,74 H 5,05 N 16,21
Gef. C 78,56 H 5,20 N 16,31

Einw. 4,029 mg CO_2 11,78 mg H_2O 1,90 mg
Einw. 4,457 mg 0,645 ccm N_2 26/741

Versuche zur Darstellung einer Mannich-Base aus 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan

a) In siedendem Äthanol mit Paraformaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid als Reaktionspartnern

α) Bei 12-stündiger Reaktionsdauer (vgl.48)

4,4 g (23 mMol) 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan wurden in 40 ccm absol. Alkohol zusammen mit 1,9 g (23 mMol) Dimethylaminhydrochlorid und 1,1 g (37 mMol) Paraformaldehyd unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei sich das Reaktionsgemisch zunehmend dunkel verfärbte. Nach 11-stdg. Erhitzen wurde die Hälfte des Reaktionsgemisches entnommen, im Vakuum weitgehend eingeengt und dann mit 30 ccm Wasser versetzt, wobei ein zähes dunkles Harz ausfiel. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und aufbewahrt. Das dunkle Harz wurde in Chloroform aufgenommen und diese Lösung mehrmals mit Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden 2-mal mit wenig Äther gewaschen. Auf Zusatz von 15 ccm 5n KOH schied sich darin freie Base ab, die 2-mal mit Essigester extrahiert wurde. Die vereinigten Essigesterextrakte wurden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es blieb eine dunkelbraune, zähe Schmiere zurück, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Die zweite Hälfte des Reaktionsgemisches war nach 18-stdg. Reaktionsdauer fast vollständig verharzt und wurde daher nicht aufgearbeitet.

ß) Bei 3,5-stündiger Reaktionsdauer

1,1 g (6 mMol) 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan wurden mit 0,5 g (6 mMol) Dimethylaminhydrochlorid und 0,3 g (10 mMol) Paraformaldehyd in 15 ccm absol. Alkohol 3,5 Stdn. unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde der nicht umgesetzte Paraformaldehyd abfiltriert, das dunkle Filtrat im Vakuum weitgehend eingeengt und der Rückstand in Essigester und Wasser aufgenommen. Die Essigesterphase wurde verworfen, der wässrige Extrakt mit Essigester gewaschen und in der Kälte mit 5n KOH alkalisch gemacht. Die freigesetzte Base wurde mit Essigester extrahiert, der Extrakt mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Es blieb ein hellbraunes Öl zurück, das sich in Chloroform und Aceton löste, aus diesen Lösungsmitteln aber nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. In Alkohol, Benzol und Äther löste sich das Öl nur teilweise. Es blieb eine braune, pulvrige Substanz zurück, die ab 240° unter Zersetzung sinterte, ohne jedoch zu schmelzen. Der lösliche Anteil konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

γ) Bei 2,5-stündiger Reaktionsdauer

In einem weiteren Versuch wurde ein Reaktionsgemisch derselben Zusammensetzung statt 3,5 nur 2,5 Stdn. unter Rückfluss erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben beschrieben. Beim Freisetzen der basischen Substanz aus ihrem Salz mit Alkali entstand eine graugrüne Trübung. Aus dem Essigesterextrakt wurde bei diesem Versuch eine glasartig erstarrte, braune Substanz isoliert. Bei dem Versuch, das Harz in Methanol zu lösen, blieb die Hauptmenge ungelöst. In der Methanollösung bildeten sich beim längeren Stehenlassen im Kühlschrank Drusen einer feinkristallinen grauen Substanz, die ab 240° unter Zersetzung sinterte, ohne bis 330° zu schmelzen.

b) In Äthanol mit monomerem Formaldehyd und freiem Dimethylamin als Reaktionspartnern bei 45°

1,1 g (6 mMol) 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan wurden in 5 ccm Alkohol gegeben und 0,3 g (6,5 mMol) Dimethylamin (in 40-proz. alkoholischer Lösung) und 0,3 g (10 mMol) Formalde-

hyd (als 32-proz. wässrige Lösung) zugesetzt. Kurze Zeit nach dem Zusammengeben der Komponenten trat vollständige Lösung ein. Nach 20 Min. Stehenlassen im Brutschrank bei 45° war die Lösung intensiv orange und enthielt einen kleinen Niederschlag orange gefärbter Kristalle, der sich rasch vermehrte. Nach 40 Min. wurde der Niederschlag gesammelt und mit Methanol, in dem er praktisch unlöslich war, gründlich gewaschen (0,86 g), ab 240° Sintern unter Zersetzung, kein Schmelzen bis 330°. Die Substanz war in den gebräuchlichen Lösungsmitteln und in Wasser unlöslich. Beim Zerreiben der Substanz mit KOH konnte mit Lackmuspapier Amin nachgewiesen werden. Proben, bei denen die Substanz zusammen mit KOH im Glührohrchen erhitzt wurde, gaben ebenfalls Amin ab. Blindproben mit Indol und der Ausgangssubstanz verliefen unter den gleichen Bedingungen negativ.

Die gleiche Versuchsanordnung führte bei mehreren Wiederholungen zum gleichen Ergebnis.

b α) Nachweis eliminierbaren Amins in dem Kondensationsprodukt aus Versuch b)

In einem mit Rückflusskühler und Einleitungsrohr versehenen Kolben wurden 0,5 g des Kondensationsprodukts aus Versuch b) (2 mMol, berechnet für das Vorliegen der angestrebten Mannich-Base) in 25 ccm Dioxan suspendiert und als Katalysator dazu frisch bereitetes Natriummethylat gegeben (aus einem linsengrossen Stückchen Natrium, gelöst in 2 ccm absol. Methanol). Das Gemisch wurde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und das freigesetzte Amin mit einem mässig starken Stickstoffstrom ausgetragen, der durch eine Vorlage mit n/10 HCl geleitet wurde. Nach 3-stdg. Rückflussieden war die Aminentwicklung beendet. Es wurden 34 % der Menge an Amin freigesetzt, die für das Vorliegen von 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-4-dimethylamino-butan, der angestrebten Mannich-Base, berechnet war.

In einem weiteren Versuch, bei dem Kondensationsprodukt aus einem Kontrollansatz verwendet wurde, konnten nur 24 % Amin (berechnet auf die gleiche Weise) aufgefangen werden.

c) In Äthanol mit monomerem Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid als Reaktionspartnern in Gegenwart katalytischer Mengen von Schwefelsäure bei 50°

0,65 g (3 mMol) 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan wurden zusammen mit 0,27 g (3 mMol) Dimethylaminhydrochlorid und 0,3 g (10 mMol) Formaldehyd (in 32-proz. wässriger Lösung) in 6 ccm Äthanol gegeben, als Katalysator 4 Tropfen verd. H_2SO_4 zugesetzt und das Gemisch 2 Stdn. bei 50° und weitere 2 Stdn. bei Raumtemperatur gehalten, wobei weitgehende Lösung eintrat. Bei 2-stdg. Stehenlassen im Kühlschrank bildete sich ein goldgelber Niederschlag, der abfiltriert, mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen, getrocknet und als Ausgangsmaterial identifiziert wurde; 0,44 g (68 % des eingesetzten Diketons), Schmp. 179-182°. Der Mischschmelzpunkt mit reinem Ausgangsmaterial zeigte keine Depression. Das Filtrat wurde mit 50 ccm eiskaltem Wasser versetzt. Dabei bildete sich erneut ein gelber Niederschlag, der nach 1-stdg. Stehenlassen im Kühlschrank abfiltriert, mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen und getrocknet wurde; 0,17 g, Schmp. 176-181° (26 % des eingesetzten Diketons). Das Filtrat wurde mit Äther gewaschen, die Base mit kalter Sodalösung freigesetzt und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde durch Filtration von einer flockigen, braunen Verunreinigung befreit und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum blieb sehr wenig hellbraunes Öl zurück, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

d) In Eisessig mit monomerem Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid als Reaktionspartnern bei 45°

1,1 g (6 mMol) 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan wurden bei Raumtemperatur in 10 ccm Eisessig gegeben und 0,57 g (7 mMol) Dimethylaminhydrochlorid sowie 1,0 ccm (10 mMol) 32-proz. Formaldehydlösung zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 12 Stdn. bei Raumtemperatur, 6 Stdn. bei 45° und weitere 12 Stdn. bei Raumtemperatur gehalten, wobei stets ungelöste Substanz vorhanden war. Nach insgesamt 30 Stdn. wurde der ungelöste Anteil abfiltriert, mit verd. Essigsäure und Wasser gewaschen und getrocknet, 0,52 g goldgelbe Substanz, Schmp. 180-183°,

nach Mischschmelzpunkt und Rf-Wert identisch mit dem Ausgangsmaterial (46 %). Das Filtrat wurde mit 50 ccm Wasser verdünnt und unter guter Kühlung mit 5n KOH nahezu neutralisiert, mit 5 ccm 2n HCl versetzt und mit Äther gewaschen. In der wässrigen Lösung wurde die Base mit eiskalter KOH freigesetzt. Es schied sich ein rötlichbrauner Niederschlag ab, der abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde; 0,24 g feinkristalliner Drusen, die ab 240° unter Zersetzung sinterten, aber bis 330° nicht schmolzen.

Versuch zur Isolierung von Sekundärprodukten aus der Aminomethylierungsreaktion+)

1,1 g (6 mMol) 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan wurden in 30 ccm absol. Alkohol zusammen mit 0,5 g (6 mMol) Dimethylaminhydrochlorid und 0,4 g (13 mMol) Paraformaldehyd unter Feuchtigkeitsausschluss 3,5 Stdn. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und danach noch 36 Stdn. bei Raumtemperatur gehalten. Dann wurde der grösste Teil des Lösungsmittels im Vakuum entfernt, die hydrochloridhaltige Lösung mit 50 ccm Wasser versetzt und 3-mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es blieben 0,38 g kristalline, nichtbasische Substanz, Schmelzbereich 116-160°. Aus Benzol-Petroläther umkristallisiert, Schmp. 116-128°, nach einer weiteren Umkristallisation aus Benzol, Schmp. 125-128°. Die Analyse ergab einen N-Gehalt von 6,11 %, (Ausgangsdiketon: N 7,48 %, Vinylverb. N 7,03 %).

(Indolyl-(3)-glyoxyl)-diazoessigester (vgl.55)
(2-Diazo-3,4-diketo-4-(indolyl-(3))-buttersäureäthylester)

Die Lösung von 19,0 g (92 mMol) Indolyl-(3)-glyoxylchlorid (37) in 70 ccm absol. Tetrahydrofuran wurden unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss in einem geräumigen Kolben bei 10°

+) Mit Hilfe dieses Versuchs sollte geklärt werden, ob aus einer primär entstandenen Mannich-Base möglicherweise schon unter den Bedingungen der Kondensation 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-buten-(1) entsteht.

langsam mit der Lösung von 15,0 g (131 mMol) Diazoessigester (77) in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran versetzt. Unter Stickstoffentwicklung bildete sich ein voluminöser gelber Niederschlag. Das Reaktionsgemisch wurde dann 36 Stdn. bei Raumtemperatur gehalten. Danach wurden weitere 6,0 g (52 mMol) Diazoessigester in 10 ccm absol. Tetrahydrofuran eingerührt und das Reaktionsgemisch 14 Stdn. bei 40°, schliesslich noch 12 Stdn. bei 50° gehalten, wobei sich der Niederschlag wieder auflöste. Beim Abkühlen auf 0° bildete sich ein reichlicher Niederschlag gelber Nadeln, der abfiltriert und mit kaltem absol. Äther gewaschen wurde. Ausbeute 19,0 g (72 %), Schmp. 130-138°. Zur Reinigung wurde die Substanz aus Essigester umkristallisiert, Schmp. 147-150°. Am Licht nimmt der (Indolyl-(3)-glyoxyl)-diazoessigester oberflächlich metallischen Kupferglanz an.

$C_{14}H_{11}O_4N_3$ (285,3) Ber. C 58,94 H 3,89 N 14,73
Gef. C 58,86 H 3,88 N 14,81

Einw. 4,737 mg CO_2 10,215 mg H_2O 1,640 mg
Einw. 2,758 mg 0,378 ccm N_2 26/717

Versuch zur Darstellung von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-benzyloxy-essigester (vgl.56)

1,7 g (6 mMol) (Indolyl-(3)-glyoxyl)-diazo-essigester wurden in 25 ccm wasserfreiem Benzylalkohol gelöst und mit 0,5 ccm Bortrifluorid-Ätherat versetzt. Die Lösung wurde langsam erwärmt, bis bei 80-90° mässige Gasentwicklung einsetzte. Die berechnete Menge von 145 ccm Gas wurde im Laufe von 45 Min. über gesättigter Kochsalzlösung aufgefangen. Danach wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und der überschüssige Benzylalkohol im Hochvakuum abdestilliert. Es blieb ein viskoses braunes Öl zurück, das sich nicht zur Kristallisation bringen liess. Probeweise wurde das Öl mit warmem Äther extrahiert, wobei der Hauptteil ungelöst blieb. Der Ätherextrakt wurde dekantiert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es blieb ein hellgelbes Öl zurück. Auf Papierchromatogrammen erwies sich der Hauptanteil des Öles als Ausgangsmaterial. Eine Probe des ätherlöslichen Öles wurde, mit absol. Benzol als

Laufmittel, an einer Aluminiumoxydsäule der Aktivitätsstufe III-IV chromatographiert. Am Startpunkt blieben dunkle Verunreinigungen zurück. Eine gelbe Zone wanderte durch die Säule. Das Eluat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es stellte eine gelbe, partiell kristalline Substanz dar, die aus Äther umkristallisiert bei 129-131° schmolz. Zur Reinigung wurde aus Chloroform umkristallisiert, Schmp. 137-139°. Mischschmelzpunkt mit reiner Ausgangssubstanz ohne Depression.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit steht im Zusammenhang mit Untersuchungen der Biosynthese des Tryptophans in Mikroorganismen. Sie gliedert sich in zwei Teile.

Im ersten Teil werden die Synthesen von DL-5-Äthyl-tryptophan, von DL-7-Äthyl-tryptophan und Versuche zur Synthese der 4- und 6-Äthyl-tryptophane beschrieben. Die Synthesen erfolgten nach dem Prinzip der Fischer'-schen Indolsynthese aus geeignet substituierten Äthyl-phenylhydrazonen, die dabei in (Äthyl-skatyl)-acetamido-malonester übergingen. Diese wurden stufenweise verseift, decarboxyliert und schliesslich zu den Tryptophanen desacetyliert. Die Versuche zur Synthese der DL-4- und DL-6-Äthyl-tryptophane führten zum Isomerengemisch der (4- und (6-Äthyl-skatyl)-acetamido-malonsäuredimethylester, das nicht aufgetrennt werden konnte. Ausserdem wird die Darstellung von DL-Dihomo-tryptophan beschrieben, das über Homo-tryptophylbromid, dessen Kondensation mit Natrium-acetamido-malonester und nachfolgende stufenweise Hydrolyse, Decarboxylierung und Desacetylierung des Kondensationsprodukts dargestellt wurde. Die Verwendung von Homo-tryptophyltosylat anstelle von Homo-tryptophylbromid brachte keine Verbesserung der Ausbeute. Die Substanzen wurden für Untersuchungen der Tryptophan-Biosynthese verwendet.

Im zweiten Teil wird über Versuche zur Synthese des Indolyl-(3)-erythrit berichtet, die nur zu Teilerfolgen führten. Folgende Zwischenprodukte geplanter Synthesen wurden dargestellt: 2-Carbäthoxy-4-keto-4-(indolyl-(3))-buttersäureäthylester, 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-propan sowohl aus der Ketospaltung von (Indolyl-(3)-glyoxyl)-malonsäure-diestern als über die Umsetzung von 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3-diazopropan mit Jodwasserstoffsäure. Ausserdem wurde 1-(Indolyl-(3))-1,2-diketo-3-triphenylphosphazino-propan und 2-Diazo-3,4-diketo-4-(indolyl-(3))-buttersäureäthylester dargestellt.

Abschliessend werden weitere Möglichkeiten zur Synthese von Indolyl-(3)-erythrit diskutiert.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. F.Lingens, H.J.Burkhardt u. H.Hellmann, Z.Naturforsch. 12b, 493 (1957)
2. F.Lingens, Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem., im Druck
3. L.J.Smith u. A.W.Sogn, J.Amer.chem.Soc. 67, 823 (1945)
4. Vgl. R.W.Jackson u. R.H.Manske, J.Amer.chem.Soc. 52, 5029 (1930)
5. O.A.Moe u. D.T.Warner, J.Amer.chem.Soc. 70, 2763 (1948)
6. O.A.Moe u. D.T.Warner, J.Amer.chem.Soc. 70, 2765 (1948)
7. N.N.Suvorov, L.M.Morozovskaya u. G.M.Sorokina, J.gen.Chem.USSR (engl.) 31, 864 (1961)
8. Vgl. L.Gattermann u. Th.Wieland, Praxis des organischen Chemikers, Berlin 1956, S.256
9. F.Lingens, Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem., im Druck
10. P.Fildes, Brit.J.exptl.Pathol. 21, 315 (1940)
11. P.Fildes, Brit.J.exptl.Pathol. 22, 293 (1941)
12. E.E.Snell, Arch.Biochemistry 2, 389 (1943)
13. E.L.Tatum, D.M.Bonner u. G.W.Beadle, Arch.Biochemistry 3, 477 (1944)
14. E.L.Tatum u. D.M.Bonner, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S. 30, 30 (1944)
15. W.W.Umbreit, W.A.Wood u. I.C.Gunsalus, J.biol.Chemistry 165, 731 (1946)
16. C.Yanofsky, J.biol.Chemistry 194, 279 (1952)
17. E.L.Tatum u. D.Shemin, J.biol.Chemistry 209, 671 (1954)

18. F.Lingens, H.J.Burkhardt, H.Hellmann u. F.Kaudewitz, Z.Naturforsch. 12b, 493 (1957)

19. F.W.E.Gibson, H.J.Jones u. H.Teltscher, Nature (London) 175, 853 (1955)

20. F.Lingens u. H.Hellmann, Angew.Chem. 69, 97 (1957)

21. C.Yanofsky, Biochim.biophysica Acta (Amsterdam) 20, 438 (1956)

22. C.Yanofsky, J.biol.Chemistry 217, 345 (1955)

23. C.Yanofsky, Science (New York) 121, 138 (1955)

24. Amino Acid Metabolism, McElroy u. B.Glass, John Hopkins Press 1955

25. C.W.H.Partridge, D.M.Bonner u. C.Yanofsky, J.biol.Chemistry 194, 269 (1954)

26. F.W.E.Gibson, C.H.Doy u. S.B.Segall, Nature (London) 181, 549 (1958)

27. C.Yanofsky, J.biol.Chemistry 223, 171 (1956)

28. F.Lingens, H.Hellmann u. M.Hildinger, Z.Naturforsch. 13b, 727 (1958)

29. F.Lingens, M.Hildinger u. H.Hellmann, Biochim.biophysica Acta (Amsterdam) 30, 668 (1958)

30. F.Lingens u. S.Kern, Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem. 318, 56 (1960)

31. F.Lingens, unveröffentlicht

32. E.Fischer u. F.Weigert, Ber.dtsch.chem.Ges. 35, 3772 (1902)

33. W.Dieckmann u. A.Groeneveldt, Ber.dtsch.chem.Ges. 33, 595 (1900)

34. V.Meyer u. J.Züblin, Ber.dtsch.chem.Ges. 11, 320 (1878)

69. Vgl. L.Gattermann u. Th.Wieland,
Praxis des organischen Chemikers, Berlin 1956, S.256

70. K.Wallenfels, Naturwissenschaften 37, 491 (1950)

71. M.Rothe, Diss.Rostock 1952, Über die Wirkung von Katalysatoren auf die Formaldehydkondensation

72. F.Walker, Formaldehyde, Reinhold Publischers Co., New York, 1953, S.383

73. K.H.Krüger, Chem.Ber. 89, 1016 (1956)

74. E.Borenfreund u. Z.Dische,
Arch.Biochem.Biophysics 67, 239 (1957)

75. R.Majima u. T.Shigematsu,
Ber.dtsch.chem.Ges. 57, 1449 (1924)

76. H.Staudinger u. St.Bereza,
Ber.dtsch.chem.Ges. 41, 4461 (1908)

77. E.B.Womack u. A.B.Nelson, Organic Syntheses,
John Wiley & Sons Inc., New York, Bd. 24, 1944, S.56;
Th.Curtius, J.prakt.Chem. 38, 401 (1888)

Lebenslauf

Am 13. März 1928 wurde ich, Karl-Heinz Weiler, als Sohn des Bankangestellten Christian Weiler und seiner Ehefrau Klara, geb. Sinn, in Stuttgart geboren.

Von 1934 bis 1939 besuchte ich die Stöckach-Volksschule und von 1939 bis 1944 die Stöckach-Oberschule in Stuttgart, zeitweilig in der Evakuierung. 1944 trat ich in die Oberschule für Jungen in Kirchheim/Teck ein und legte dort 1948 die Reifeprüfung ab. Im gleichen Jahr begann ich das Studium der Naturwissenschaften an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen und legte dort 1956 die wissenschaftliche Prüfung für das höhere Lehramt ab. Die Vorbereitung auf die pädagogische Prüfung für das Lehramt an höheren Schulen erhielt ich von Juni 1956 bis November 1957 am Seminar für Studienreferendare in Stuttgart und war in dieser Zeit zur praktischen Ausbildung am Johannes-Kepler-Gymnasium in Stuttgart-Bad Cannstatt und am Gymnasium Waiblingen tätig. Im Januar 1958 bestand ich in Stuttgart die pädagogische Prüfung für das höhere Lehramt. In den Monaten Februar und März 1958 war ich als Assessor am Wagner-Gymnasium für Mädchen in Ulm tätig. Von Mai 1958 bis April 1959 arbeitete ich im chemischen Labor der Papierwarenfabrik Heinrich Hermann in Stuttgart-Wangen.

Von Mai 1959 bis Ende 1962 fertigte ich unter der Leitung von Herrn Dozent Dr.F.Lingens im Arbeitskreis von Herrn Prof.Dr.H.Hellmann im Chemischen Institut der Universität Tübingen die vorliegende Arbeit an.

Meine wissenschaftlichen Lehrer waren:

In Chemie die Herren Professoren und Dozenten H. Hellmann, R. Huisgen, G. Kortüm, F. Lingens, E. Müller, G. Opitz, W. Rüdorff und G. Wittig.

In Physik die Herren Professoren W. Kossel, G. Möllenstedt, und R. Mühleisen.

In Botanik und Zoologie die Herren Professoren E. Bünning, A. Kühn, Paech, H. Peters, H.A. Stolte, H. Weber und W. Zimmermann.

In Geologie die Herren Professoren H. Hölder, O. Schindewolf und G. Wagner.

Photodruck und Buchbinderarbeiten
PAUL JLLG Photo-Offsetdruck, Stuttgart-S, Olgastraße 66a